4/B598

100 JAHRE

ALBRECHT VON GRAEFES

ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

A. WAGENMANN
HEIDELBERG

CATALOGUED
APR 10 1956
L. R. V.

156. BAND. 4. HEFT

MIT 31 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 7. JUNI 1955)

BOSTON
JUL 13 1955
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1955

Graefes Arch.

Preis DM 21.—

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

(seit 1938) vereinigt mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe*, *F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt*, *F. C. Donders*, *Th. Leber*, später von *H. Sattler*, *H. Snellen*, *A. Wagenmann*, *E. Fuchs*, *E. v. Hippel*, *W. Löhlein*, *E. Hertel*, *K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2—33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp*, *S. Moos*, *L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp*, *J. Hirschberg*, *C. Schweigger*, *C. Hess*, *K. Wessely*, *E. Hertel*, *W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit **„Archiv für Augenheilkunde"** erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 24 40
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 24 92 51

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 40535

---

156. Band **Inhaltsverzeichnis.** 4. Heft

Seite

WITMER, R. H., Ätiologische Diagnostik der Uveitis. II. Mitteilung. Die Hämagglutination nach MIDDLEBROOK und DUBOS und die Papierelektrophorese bei der experimentellen Kaninchentuberkulose. Mit 11 Textabbildungen 337

WITMER, R. H., Ätiologische Diagnostik der Uveitis. III. Mitteilung. Klinische Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose. Mit 1 Textabbildung 356

MYLIUS, K., und H. STARK, Untersuchungen über die Bedeutung der Arteriosklerose bei Foveaprozessen. Mit 1 Textabbildung 374

POPP, C., Die Retinafunktion nach intraocularer Ischämie. Mit 3 Textabbildungen 395

JAEGER, W., und H.-J. WINKER, Untersuchungen über Adsorption und Haftfestigkeit der Mydriatica und Miotica im Modellversuch. Mit 4 Textabbildungen 404

PAU, H., Die Doppelbrechung von Sklera und Cornea. Mit 7 Textabbildungen 415

SÜDHOF, H., und G. SCHWEER, Studien über das Glucosamin des Glaskörpers. I. Mitteilung. Die Glucosaminbestimmung im Rinderglaskörper 427

HUERKAMP, B., und H. BEHME, Die Augendrucklage, insbesondere das Glaukom bei Ablatio retinae mit Orariß. Mit 4 Textabbildungen 433

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 337—355 (1955).

Aus der Universitäts-Augenklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. H. Goldmann).

Ätiologische Diagnostik der Uveitis.

II. Mitteilung.

Die Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos und die Papierelektrophorese bei der experimentellen Kaninchentuberkulose.

Von

R. H. Witmer.

Mit 11 Textabbildungen.

In einer früheren Mitteilung [Graefes Arch. **156**, 235 (1955)] haben wir festgestellt, daß es bei der Leptospirenuveitis der Pferde zu einer lokalen Antikörperbildung im erkrankten Auge kommt und daß diese zu einem erhöhten Agglutinationstiter im Kammerwasser führt. Im folgenden Tierexperiment haben wir nun untersucht, wie sich die Agglutinationstiter in Kammerwasser und Serum zueinander verhalten im Falle einer experimentellen Augentuberkulose des Kaninchens.

Aus unseren bisherigen klinischen und experimentellen Untersuchungen geht hervor, daß die Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos in der Diagnose der Augentuberkulose im Verein mit allen anderen klinischen Daten sicher einen sehr wertvollen Beitrag leisten kann. Sie läßt sich auch mit Kammerwasser durchführen. In ihm haben wir das Exsudat der entzündlichen Prozesse in Iris und Ciliarkörper, zwar in etwas verdünnter Form, aber dafür leicht zugänglich vor uns.

Bei unseren Versuchen stellten wir uns die folgenden Fragen:

a) Welche elektrophoretischen Veränderungen treten in Serum und Kammerwasser auf? Wie ist der Verlauf der Hämagglutination bei experimenteller Infektion des Kaninchens, und welche morphologischen Veränderungen sind festzustellen?

b) Entspricht beim immun-allergischem Tier (nach subcutaner oder intravenöser Infektion) der im ersten und zweiten Kammerwasser zu erhebende Titer approximativ dem nach dem Eiweißgehalt — und im speziellen dem γ-Globulingehalt — zu erwartenden Wert? Das zweite Kammerwasser, jeweils $^1/_2$ Std nach der ersten Punktion gewonnen, wird dabei aufgefaßt als Ausdruck einer unspezifischen, vor allen Dingen vasculären Permeabilitätsstörung.

c) Welche Beziehungen bestehen zwischen den Agglutinationstitern in Kammerwasser und Serum bei der isolierten Augentuberkulose?

d) Welche Beziehungen bestehen zwischen den Agglutinationstitern in Kammerwasser und Serum bei immun-allergischen Tieren mit zusätzlicher Augentuberkulose?

Methodik.

3 Gruppen von je 6 Kaninchen verschiedener Rasse und Farbe im durchschnittlichen Gewicht von 2200 g wurden mit einer 8 Tage alten Kultur des humanen Stammes H 37 Rv, gewachsen auf Dubos-Medium mit Tween 80-Zusatz, infiziert.

Die erste Gruppe erhielt je 1 cm^3 der unverdünnten Kultur subcutan in die rechte Leistengegend, mit der Absicht, dort eine lokalisierte Tuberkulose zu erzeugen.

Die zweite Gruppe erhielt die gleiche Dosis intravenös in die Ohrrandvene, mit der Absicht, eine mehr generalisierte Tuberkulose zu erzeugen.

Die dritte Gruppe erhielt je 0,1 cm^3 der 1:10 verdünnten (mit Dubos-Medium) gleichen Kultur *intraocular* in die Vorderkammer, nach vorherigem Ablassen einer ungefähr gleichen Menge Kammerwassers. Diese intraoculare Infektion wurde vorsichtshalber in Numalnarkose durchgeführt. Dabei wurde eine auf das Auge lokalisierte Tuberkulose bezweckt, wobei natürlich eine Streuung auf hämatogenem Wege trotzdem durchaus möglich war.

Schließlich wurden aus der 1. und 2. Gruppe je 3 Tiere herausgenommen und nach Ablauf eines Monates als 4. Gruppe zusätzlich intraocular infiziert, in dem Augenblicke, da der Serumtiter bereits wieder im Absinken war. Dabei wurde, basierend auf den Versuchen Woods (1938), wonach immun-allergische Tiere wesentlich resistenter sind, eine etwa 8mal größere Menge in die Vorderkammer injiziert, d. h. je 0,15 cm^3 einer 1:5 verdünnten 8tägigen Dubos-Kultur. Die Absicht war, in dieser 4. Gruppe ein der menschlichen Uveitis ähnliches Bild zu erzeugen: eine Streuung ins Auge bei allgemein immun-allergischer Ausgangslage im Moment des Absinkens der Immunkörper.

Verwendet wurden Tuberkelbacillen des humanen Stammes H 37 Rv vor allem deshalb, weil die Kaninchen gegen diese Erreger viel resistenter sind als gegen bovine Stämme. Die Infektion verläuft im allgemeinen benigne und kommt meist innerhalb 2—4 Monaten spontan zur Abheilung. In der Dosierung hielten wir uns an die Arbeiten Woods (1938a), vor allem was die intraocularen Infektionen betraf, da wir eine käsige Einschmelzung, wenn möglich, verhindern wollten.

Die Hämagglutination wurde in der üblichen Art und Weise durchgeführt. Als sensibilisierenden Extrakt verwendeten wir das IP 48 des Institut Pasteur, welches wir seit mehr als 2 Jahren auch für die Untersuchung der menschlichen Seren brauchen. Parallelbestimmungen mit dem GT der Farbwerke Hoechst haben keinen wesentlichen Unterschied in den Titerhöhen ergeben. Zusätzlich führten wir mit den Seren immer auch eine Hämolysereaktion durch, wobei wir uns an die ursprünglichen Angaben von Middlebrook hielten.

Die Seren wurden gewonnen durch einen kleinen Schnitt in die Ohrvene. Der Eiweißgehalt wurde jeweils bestimmt nach der Methode von Kjeldahl. Da wir für eine direkte Eiweißbestimmung im Kammerwasser meist zu wenig Material zur Verfügung hatten [auch die Methode von Führ (1953) verlangt immer noch etwa 0,05—0,2 cm^3, weshalb wir sie nur beim Pferd anwenden konnten], berechneten wir den Eiweißgehalt jeweils aus der Gesamtfläche des Elektropherogrammes, bezogen auf diejenige des Serums mit bekanntem Gehalt.

Ergebnisse der Elektrophorese.

a) Zunächst interessierte uns die Frage, ob sich die experimentelle Infektion mit Tuberkelbacillen im Elektropherogramm des *Serums* irgendwie ausdrücke. Mit anderen Worten, ob die allgemeine oder mehr lokalisierte Tuberkulose beim Kaninchen zu Veränderungen im Serum-

eiweißbild führt, ähnlich wie dies bei der menschlichen Tuberkulose der Fall ist, und wie es von JOHANSSON (1949) für die Infektion mit Typus

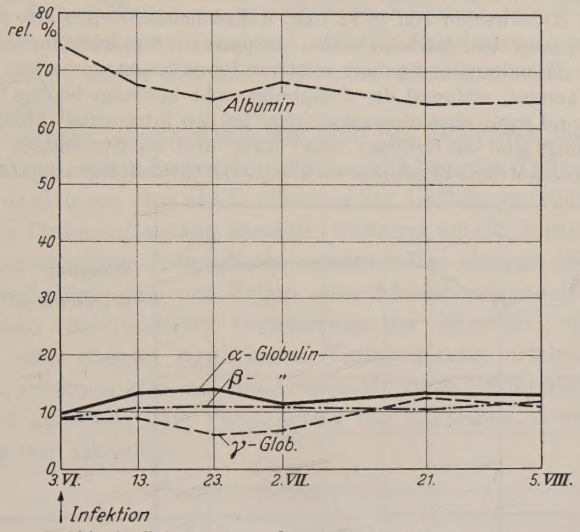

Abb. 1. Intravenös und subcutan infizierte Tiere.

bovinus beim Kaninchen beschrieben wurde. Dies ist deshalb von besonderem Interesse, weil unsere klinischen Erfahrungen bei der mensch-

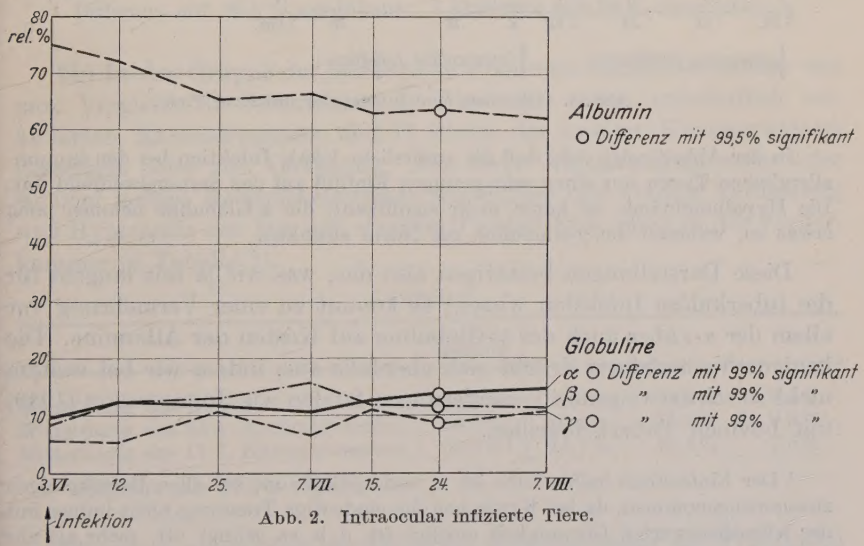

Abb. 2. Intraocular infizierte Tiere.

lichen Augentuberkulose jedenfalls keine solchen Verschiebungen erkennen ließen, worüber an anderer Stelle berichtet wurde (WITMER 1952a).

In den folgenden graphischen Darstellungen sind einander gegenübergestellt einmal die große Gruppe der allgemein infizierten Tiere (subcutan und intravenös) und auf der anderen Seite die nur intraocular infizierten Tiere. Die Kurven ergaben sich aus den Mittelwerten von je 12 bzw. 6 Kaninchen, stellen also nicht Einzelwerte dar. Es zeigt sich, daß es in beiden Gruppen zu einer leichten, aber statistisch signifikanten Hypalbuminämie mit relativer Vermehrung vor allem der α- und γ-Globuline kommt, während die β-Globuline sehr konstant bleiben[1]. Diese Veränderungen sind sogar noch etwas deutlicher bei den intraocular infizierten Kaninchen. Allerdings sind die Gruppen recht klein und die Streuungen beträchtlich groß, so daß man auf diese Ergebnisse nicht allzuviel Gewicht legen darf (Abb. 1 und 2).

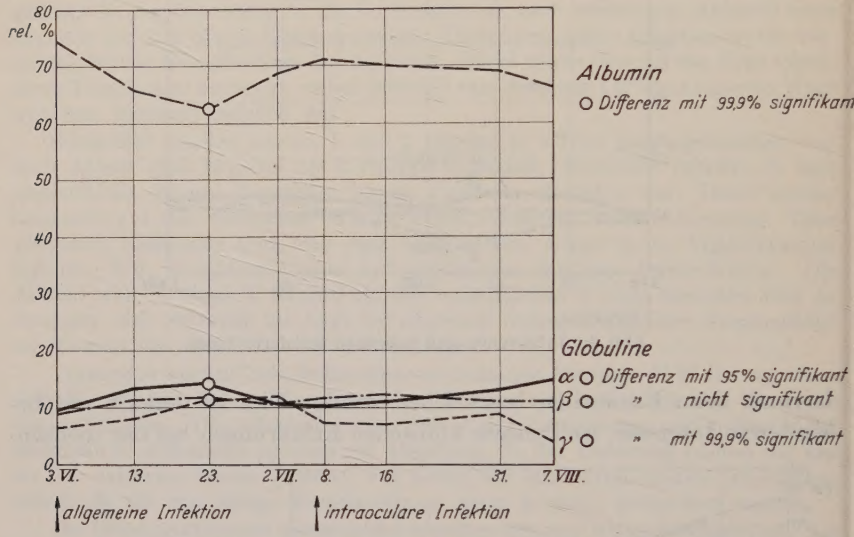

Abb. 3. Allgemein und intraocular infizierte Tiere.

In der Abb. 3 zeigt sich, daß die zusätzliche lokale Infektion bei den immunallergischen Tieren nur einen sehr geringen Einfluß auf das Serumeiweißbild hat. Die Hypalbuminämie ist kaum mehr signifikant, die α-Globuline nehmen noch etwas zu, während die γ-Globuline zur Norm absinken.

Diese Darstellungen bestätigen also das, was wir ja seit langem für die tuberkulöse Infektion wissen: es kommt zu einer Vermehrung vor allem der α-, aber auch der γ-Globuline auf Kosten der Albumine. Die benigne Verlaufsform drückt sich ebenfalls aus, indem wir bei weitem nicht so schwerwiegende Veränderungen fanden wie Johannsson (1949) mit bovinen Tuberkelbacillen.

[1] Der Einfachheit halber habe ich α_1 und α_2-Globuline bei allen Berechnungen zusammengenommen, da bei Kaninchen die eindeutige Trennung nicht immer mit der wünschenswerten Genauigkeit möglich ist, d. h. es gelingt oft, mehr als nur 2 α-Fraktionen, meistens 3, manchmal auch 4 voneinander zu unterscheiden. Die Hauptschwierigkeit liegt dann vor allem darin, daß man nicht genau weiß, welcher Hauptfraktion die Unterfraktion zuzuteilen ist.

b) Die, allerdings mit dem Ziel der Agglutinationstiter-Berechnungen, durchgeführten *Kammerwasser-Elektrophoresen* gestatten es hier, noch einmal auf dieses Thema zu sprechen zu kommen, was wir vor allem deshalb nicht unterlassen möchten, weil die Ergebnisse unserer Untersuchungen recht schön mit den oben erwähnten klinischen Resultaten übereinstimmen.

aa) Betrachten wir zunächst den Fall des zweiten Kammerwassers von klinisch gesunden Augen bei allgemein infizierten Tieren. Hier gilt wohl, daß es sich um eine akute Störung der Gefäßpermeabilität infolge der raschen Druckentlastung handelt, während entzündliche und infektiöse Faktoren sicher keine Rolle spielen. Die Gruppe läßt sich am ehesten vergleichen mit den Fällen alter Ablatio retinae (s. Tabelle 1).

Wir sehen eine deutliche Vermehrung der Albumine, während alle Globuline eine ebenso signifikante Verminderung erfahren. Unsere Ergebnisse stimmen also mit denjenigen Münichs (1953) überein; dieser Autor fand ebenfalls eine Vermehrung der Albumine, sowie eine Verminderung der Globuline.

Tabelle 1.

	Albumin Globulin	α	β	γ
Mittelwerte aus 23 Seren	66,4%	12,9%	10,1%	11,5%
Mittelwerte aus 23 2. Kammerwassern	76,0%[1]	9,1%[1]	8,1%[2]	7,8%[1]

[1] Differenz mit 99,9% signifikant. [2] Differenz mit 98% signifikant.

bb) In der Gruppe der intraocular infizierten Kaninchen stehen uns zum Vergleich 32 Serumwerte, 25 Werte des ersten, entzündlich veränderten Kammerwassers und 17 Werte des zweiten Kammerwassers derselben Seite zur Verfügung. Alle diese Augen zeigten mehr oder weniger heftige Reizerscheinungen, wie diffuse und knotige Verdickung und Hyperämie der Iris mit starkem Tyndall-Phänomen in der Vorderkammer (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.

	Albumine Globulin	α	β	γ
Mittelwerte aus 32 Seren	65,6%	12,0%	12,5%	9,4%
Mittelwerte aus 25 1. Kammerwassern	66,0%	10,4%	11,9%	9,6%
Mittelwerte aus 17 2. Kammerwassern	70,0%[1]	11,1%	10,3%	7,5%

[1] Differenz mit 99,9% signifikant.

Wir sehen sofort, daß hier im ersten Kammerwasser alle Fraktionen praktisch gleich sind wie im Serum. Aber auch im zweiten Kammerwasser sind die Verschiebungen lange nicht so deutlich wie bei den

gesunden Augen, sie betreffen nur die Albumine, die wieder signifikant vermehrt sind. Wir müssen hieraus den Schluß ziehen, daß die Permeabilitätsstörung durch die Entzündung weit schwerer ist und daß infolgedessen die großmolekularen Globuline viel besser durchtreten können. Wir finden hier eine Parallele zu der Gruppe der akuten Iritiden beim Menschen, wo wir auch sehen, daß die Elektropherogramme des Kammerwassers kaum von denen des Serums verschieden sind.

Zusammenfassend können wir jedenfalls sagen, daß wir auch beim Kaninchen, in Übereinstimmung mit unseren klinischen Ergebnissen an Mensch und Pferd, im Kammerwasser nie eine Verminderung der Albumine, sondern immer eine Vermehrung finden. Die Verschiebungen der Globulinfraktionen sind nur im zweiten Kammerwasser der gesunden Augen signifikant.

Wir wollen damit nicht bestreiten und sehen das auch aus unseren oben erwähnten Resultaten, daß die tuberkulöse Infektion das Serumeiweißbild allgemein beeinflußt und im Serum zu den bekannten Verschiebungen der Fraktionen im Sinne einer Hypalbuminämie bei Vermehrung der α- und γ-Globuline führt. Diese Verschiebungen betreffen aber das Kammerwasser nur insofern, als das Elektropherogramm des Kammerwassers in einer gewissen Abhängigkeit von demjenigen des Serums ist. Für die weitere Unterteilung der Fraktionen im Kammerwasser sind jedenfalls überwiegend die Filtrationsbedingungen, also die Porengrößen, ausschlaggebend.

Die Hämagglutination (und Hämolyse) im Verlaufe der experimentellen Kaninchentuberkulose.

Alle Kaninchen wiesen vor Beginn des Versuches eine negative Hämagglutination auf.

a) Vergleichen wir in den folgenden Abbildungen (4—8) die Serumtiter der verschiedenen Gruppen, so sehen wir, daß die höchsten Werte überall nach Ablauf von 14 Tagen erreicht sind, wobei der rascheste Anstieg nach intravenöser Injektion der Tuberkelbacillen zu beobachten ist. Bei den subcutan infizierten Tieren steigt der Titer langsamer an und sinkt dann rascher wieder ab. Nach Ablauf von 2 Monaten ist der Titer bei allen Tieren auf einen fraglich positiven Wert abgesunken. Auch die intraocular infizierten Tiere verhalten sich ähnlich, wenn auch der durchschnittliche Serumtiter nicht so hoch geht wie bei den beiden ersten Gruppen. Auf der anderen Seite läßt sich in der vierten Gruppe nur ein geringer Einfluß der intraocularen Infektion auf die Hämagglutination bei den bereits immun-allergischen Tieren feststellen. Nach der neuerlichen Infektion sinkt der Titer trotzdem weiter langsam ab, wenn er auch im Durchschnitt höher bleibt als bei den anderen Gruppen.

Wir können also festhalten, daß die Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos ohne Zweifel in der Lage ist, die bei experimenteller

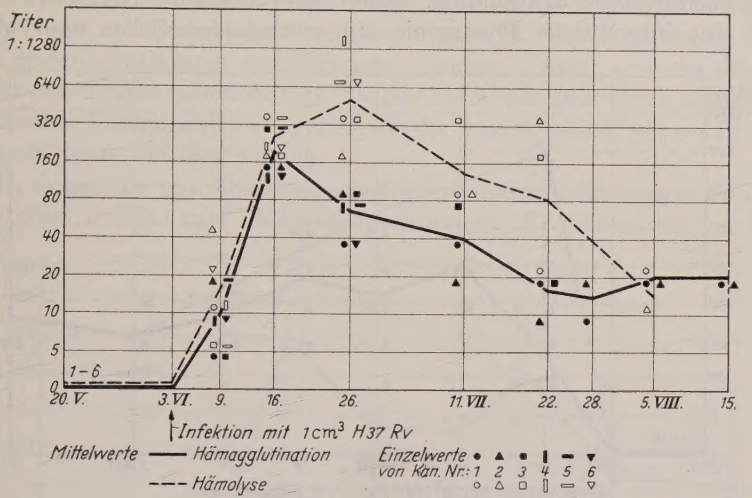

Abb. 4. Gruppe I, subcutan infiziert, Serumwerte.

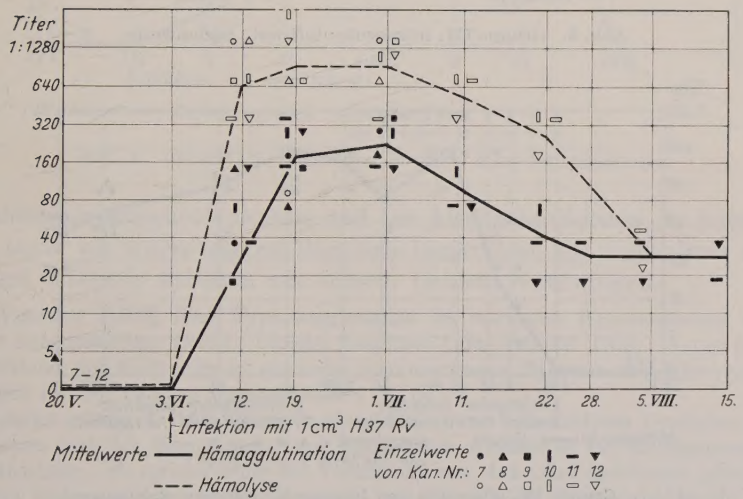

Abb. 5. Gruppe II, intravenös infiziert, Serumwerte.

Infektion mit Tuberkelbacillen beim Kaninchen auftretenden Antikörper im Serum zu erfassen.

Um uns ein Bild über die Ausdehnung der Infektion bei den verschiedenen Infektionsarten zu machen, haben wir nach Ablauf von 6 Wochen je ein Kaninchen der ersten und zweiten Gruppe getötet und

seziert. Beim subcutan infizierten Tiere fand sich nur eine käsige Tuberkulose der Leistendrüse, bei sonst normalem Organbefund, also eine sehr umschriebene Erkrankung. Beim intravenös infizierten Tiere fand sich eine interstitielle Pneumonie mit epitheloiden Zellen aber ohne

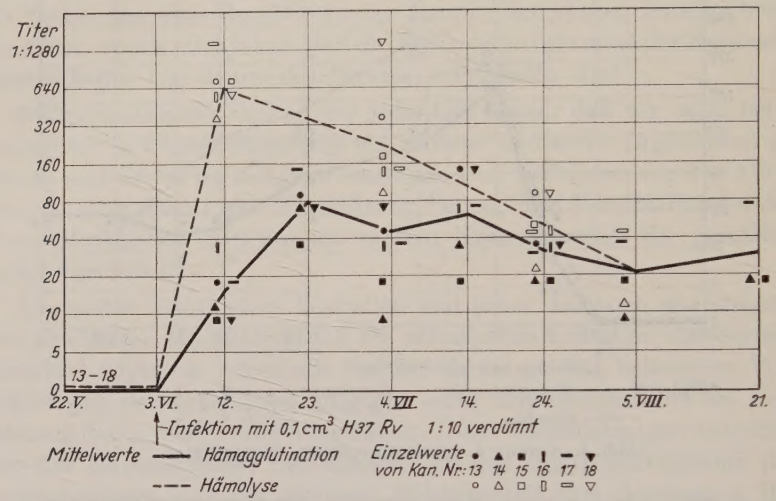

Abb. 6. Gruppe III, intraocular infiziert, Serumwerte.

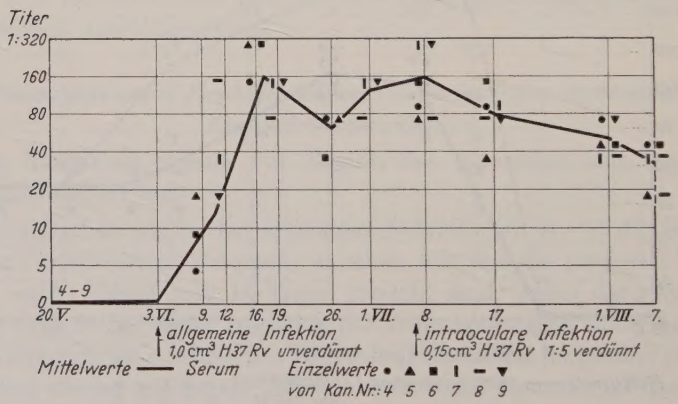

Abb. 7. Gruppe IV, allgemein und intraocular infiziert, Serumwerte.

Knötchenbildung oder Verkäsung, eine Hepatitis, sowie eine trübe Schwellung der Nieren, im ganzen Zeichen einer mehr generalisierten, aber leichten Erkrankung.

Wie bereits erwähnt, haben wir neben der Hämagglutination immer auch die bereits von MIDDLEBROOK angegebene Variante der Hämolyse-

reaktion mit Zusatz von frischem Komplement durchgeführt[1]. Die Resultate sind aus den Abbildungen 4—6 ebenfalls ersichtlich. Die Hämolyse ergibt im allgemeinen höhere Titer als die Hämagglutination, doch bleibt der Verlauf im wesentlichen parallel. Die Vermutung, daß hier andere Antikörper beteiligt sein könnten, scheint uns aus diesen Ergebnissen nicht gerechtfertigt. Da das Verfahren zwar etwas schneller, dafür aber komplizierter ist, geben wir der Agglutination, die wir besser kennen, weiterhin den Vorzug.

b) Gehen wir nun über zum eigentlichen Kernpunkt unserer experimentellen Arbeit, zum *Antikörpernachweis im Kammerwasser* bei der

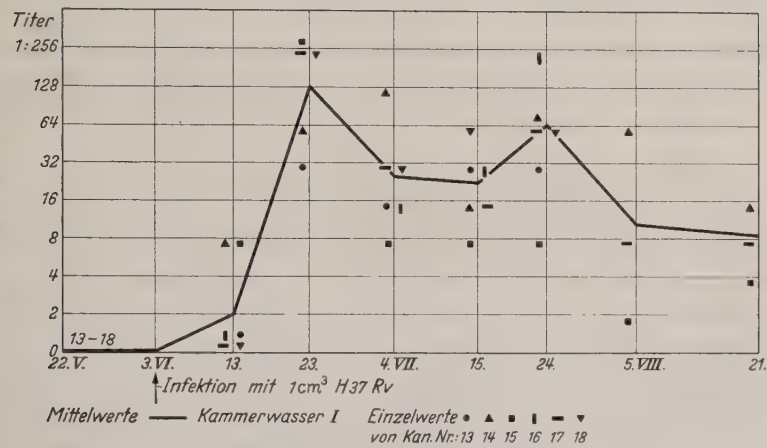

Abb. 8. Gruppe III, intraocular infiziert, Kammerwasserwerte.

lokalisierten Augentuberkulose und bei Allgemeininfektion, so müssen wir, bevor wir unsere eigenen Resultate besprechen, uns vorher kurz mit einigen früheren Arbeiten aus diesem Gebiete beschäftigen.

Wessely (1903) fand Typhusagglutinine im normalen Kammerwasser von aktiv immunisierten Tieren. Gleiche Resultate hatte Römer (1905). Salus fand Agglutinine und Antitoxine im normalen Kammerwasser, Bakterio- und Hämolysine dagegen nur im zweiten Kammerwasser.

Leber gelang es 1910, in vereinzelten Fällen von tuberkulösen Uveitiden des Menschen mit der Komplementbindungsreaktion Antikörper im Kammerwasser nachzuweisen. Er spricht daher die Vermutung aus, daß lokal Antikörper gebildet werden und vom Auge in den Kreislauf gelangen. Diese Vermutung wurde bestätigt, als er bei experimenteller Augentuberkulose des Kaninchens im Kammerwasser früher positive Komplementbindung fand als im Serum. Diese letzteren

[1] Die genaue Technik ist bei Middlebrook beschrieben. Wir verwendeten frisches, getrocknetes Komplement vom Meerschweichen, 1:3 verdünnt und mit normalen Hammelerythrocyten vorbehandelt, von welchem wir je einen Tropfen den mit den sensibilisierten Erythrocyten versetzten Serumverdünnungen zusetzten. Die Ablesung erfolgt bereits nach 1 Std Aufenthalt im Brutschrank bei 37°.

Ergebnisse konnte aber Schieck (1911) nicht reproduzieren. Auch bei schwerster Iristuberkulose fand er im ersten Kammerwasser keine positiven Reaktionen, dagegen wohl im zweiten Kammerwasser. Er zieht hieraus den Schluß, daß die Antikörper aus dem Blute stammen müssen. Homma (1933) zweifelt auf Grund seiner eigenen Untersuchungen mit der Komplementbindungsreaktion an einer lokalen Immunität bei der experimentellen Augentuberkulose. Unter 30 positiven Impftuberkulosen fand er nur dreimal Antikörper im Kammerwasser und nimmt deshalb an, daß diese aus dem Blute stammen und in ihrem Auftreten abhängig sind vom Immunitätszustand des Gesamtorganismus. Auch Kunz (1936) kommt nach ähnlichen Experimenten zur gleichen Schlußfolgerung: „Der Körper reagiert als Ganzes auf den tuberkulösen Infektionsprozeß und der Krankheitsherd nimmt an der von ihm selbst erzeugten allgemeinen Immunität gewissermaßen nur teil".

Die Untersuchungen von Franceschetti und Hallauer befassen sich mit dem Übertritt von verschiedenen Immunkörpern (Agglutinine, hämolytische Amboceptoren, Präcipitine) ins Kammerwasser, wobei nach Theophyllingabe regelmäßig eine vermehrte Durchlässigkeit der Blutkammerwasserschranke für diese Antikörper gefunden wurde. Mylius (1930) untersuchte die Agglutinine gegen mensch-

Tabelle 3.

Gruppe	Kaninchen Nr.	Datum	Verhältniszahl[1]	Agglutinationstiter		Sollwert des KW-Titers
				Serum	KW II	
I. Subcutan infiziert am 3. 6. (s. Abb. 9)	1	29. 6.	1	1:40	1:32	1:40
		13. 7.	3,5	1:40	1:8	1:11
	2	25. 6.	4,5	1:80	1:16	1:17
		9. 7.	2	1:20	1:8	1:10
	3	25. 6.	2	1:80	1:16	1:40
		9. 7.	3	1:80	1:16	1:26
	4	25. 6.	3	1:80	1:32	1:26
	5	25. 6.	2	1:80	1:32	1:40
	6	25. 6.	3	1:40	1:16	1:13
II. Intravenös infiziert am 3. 6.	7	19. 6.	3	1:160	1:64	1:50
		30. 6.	7	1:320	1:64	1:45
	8	19. 6.	2,5	1:80	1:32	1:32
		30. 6.	1	1:160	1:32	1:160
	9	19. 6.	5	1:160	1:32	1:30
		30. 6.	2	1:320	1:64	1:160
	10	19. 6.	3	1:320	1:64	1:110
		30. 6.	4	1:320	1:64	1:80
		9. 7.	2	1:160	1:32	1:80
	11	19. 6.	2	1:160	1:32	1:80
		30. 6.	5	1:160	1:64	1:30
		9. 7.	3	1:80	1:32	1:26
	12	19. 6.	3	1:320	1:32	1:100
		30. 6.	3	1:160	1:32	1:50
		9. 7.	6	1:80	1:16	1:13

[1] Verhältniszahl $= \frac{\text{absoluter } \gamma\text{-Globulingehalt im Serum}}{\text{absoluter } \gamma\text{-Globulingehalt im Kammerwasser}}$.

liche Erythrocyten und fand solche bereits im ersten Kammerwasser der experimentell sensibilisierten Kaninchen, regelmäßig auch im zweiten Kammerwasser. Im entzündlichen Kammerwasser des Menschen konnte er unter 10 Fällen nur einmal Isoagglutinine nachweisen.

Wir lernen, daß für die Tuberkulose offenbar die Komplementbindungsreaktion nicht geeignet ist. Auf Grund der meist negativen Ergebnisse sind daher die Auffassungen über lokale Antikörperbildung im Auge geteilt. Andere als tuberkulöse Antikörper scheinen relativ leicht ins Kammerwasser überzutreten.

Betrachten wir nun die Ergebnisse unserer Versuche, so finden wir bei den allgemein infizierten Tieren im ersten Kammerwasser nie Antikörper. Das entspricht vollkommen unseren Erwartungen.

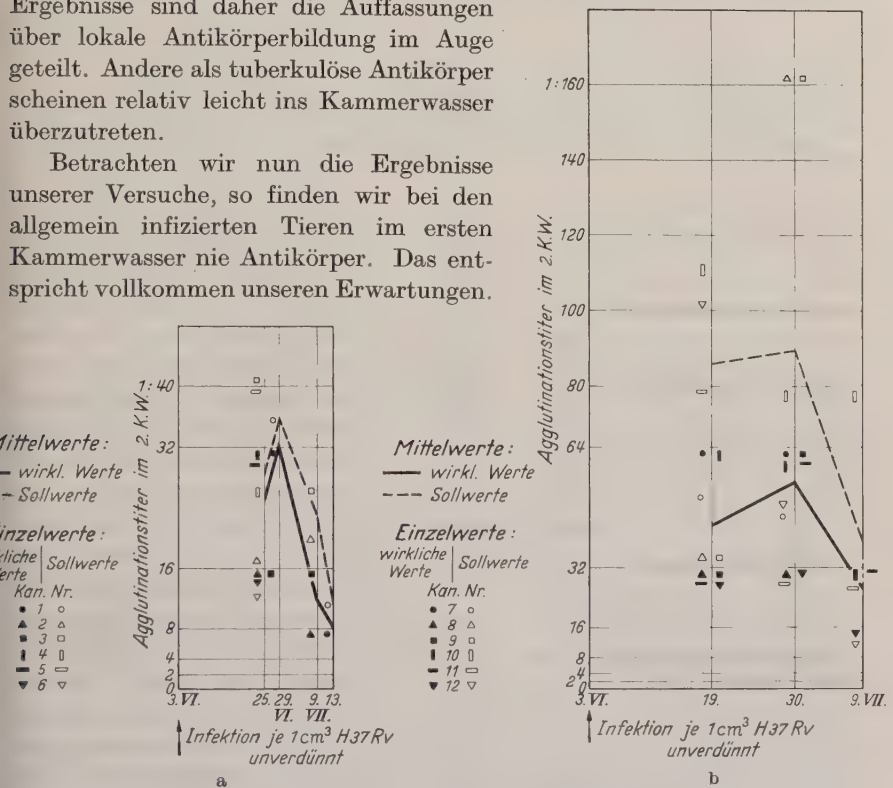

Abb. 9a u. b. Wirkliche und Sollwerte im 2. Kammerwasser bei allgemein infizierten Tieren. a Gruppe I subcutan infiziert; b Gruppe II intravenös infiziert.

Im zweiten Kammerwasser der gesunden Augen bei allgemein infizierten Tieren sehen wir, daß die Titer mit recht guter Übereinstimmung den Sollwerten entsprechen, die wir entsprechend dem γ-Globulingehalt und dem Serumtiter errechnet haben (s. Tabelle 3).

Auf 24 Bestimmungen finden wir nur 2 Werte, die etwas zu hoch ausfallen, während 7 Werte eindeutig zu niedrig sind. Die restlichen 15 stimmen sehr gut überein. Viel anschaulicher wird diese Übereinstimmung, wenn wir die effektiven Werte des zweiten Kammerwassers ins Verhältnis setzen zu den berechneten Sollwerten (s. Tabelle 4). Eigentlich sollte dieses Verhältnis (im Idealfalle) = 1 sein. Der Mittelwert unserer Tabelle beträgt 0,861 und die mittlere quadratische Streuung $\pm$ 0,45. Wir sehen, daß infolgedessen nur ein Wert (2,14) aus der Normal-

verteilung herausfällt und damit signifikant erhöht ist, wenn man $M \pm 2{,}586\,\sigma$ als Grenzwert der Signifikanz nimmt (99%), alle anderen liegen innerhalb. Nimmt man $M \pm 3\,\sigma$ als Grenze, so gibt es in Tabelle 4 keine signifikante Abweichung mehr.

Aus diesen Ergebnissen dürfen wir den Schluß ziehen, daß unser Maßsystem der γ-Globuline auch für diese Experimente jedenfalls genügend genau ist, indem unsere Sollwerte eher zu hoch als zu niedrig werden.

Tabelle 4.

Kaninchen Nr.	Effektiver Titer im II. KW	Sollwert für II. KW	Effekt. Wert / Sollwert
1	32	40	0,8
	8	11	0,73
2	16	17	0,94
	8	10	0,8
3	16	40	0,4
	16	26	0,62
4	32	26	1,23
5	32	40	0,8
6	16	13	1,23
7	64	50	1,28
	64	45	1,42
8	32	32	1,0
	32	160	0,2
9	32	30	1,06
	64	160	0,4
10	64	110	0,58
	64	80	0,8
	32	80	0,4
11	32	80	0,4
	64	30	*2,14*
	32	26	1,24
12	32	100	0,32
	32	50	0,64
	16	13	1,23

Durchschnittswert $0{,}861 \pm 0{,}45$.

c) Vor allem interessieren uns nun aber die Verhältnisse in den *infizierten Augen.* Ich will sie sowohl klinisch, als auch in ihrem Verhalten zur Hämagglutination besprechen.

aa) Bei der isolierten Augentuberkulose bei allgemein gesunden Tieren stellte sich in den der Infektion folgenden Tagen eine recht heftige akute, fibrinöse Iritis ein, die sich langsam im Verlauf von etwa 10 Tagen zurückbildete. Es folgte ein Zwischenstadium, in welchem die Augen relativ reizlos erschienen. In diesem Zeitpunkt fiel die Hämagglutination im Serum schwach positiv aus, während sie im ersten Kammerwasser nur in 2 Fällen leicht positiv, in den anderen noch negativ war. Man kann hieraus vielleicht den Schluß ziehen, daß ein Teil der intraocular gespritzten Tuberkelbacillen auf dem Blutwege in den Organismus gelangte und es an anderen Stellen zur Antikörperbildung kam, während sich die Augen noch ruhig verhielten. Später erst begann sich in allen Fällen eine diffuse knotige Verdickung der Iris mit starker Hyperämie bemerkbar zu machen. An der Hornhautrückfläche bildeten sich Präcipitate und das Kammerwasser wies einen deutlichen Tyndalleffekt auf. Die zweite Punktion, 3 Wochen nach der Infektion, ergab in 4 Fällen schon im ersten Kammerwasser einen absolut

höheren Titer als im Serum, während er in den 2 restlichen Fällen nur relativ höher war. Die Antikörperbildung hatte in der jetzt entzündlich veränderten Iris eingesetzt. Schon 1 Woche später waren aber die Verhältnisse wieder anders, bei ungefähr stationärem klinischem Befund. Nur im einen Fall besteht im ersten Kammerwasser noch ein absolut höherer Titer, in den anderen sind nur noch die relativen Titer hoch. Es setzte langsam die Heilung ein, einzelne Hornhautinfiltrate zeigten oberflächliche Vascularisation, die Irisknoten wurden nicht mehr größer, und die Hyperämie ging deutlich zurück. Im weiteren Verlaufe schien sich jetzt ein mehr chronisches Entzündungsstadium auszubilden, was sich auch in den Titern ausdrückte. Zum Teil waren sie noch absolut höher, zum Teil aber nur relativ.

Nach Ablauf von 7 Wochen wurden 3 Kaninchen dieser Gruppe getötet. Bei Nr. 13 fand sich neben der ausgedehnten Augentuberkulose eine beginnende Tuberkulose der Nieren und eine histologisch unspezifische Pneumonie. Vergleichen wir diesen Befund mit dem Verlauf der Hämagglutination, so sehen wir, daß in diesem Falle der Kammerwassertiter nie absolut höher war als im Serum. Die intraoculare Infektion hat hier also tatsächlich zu einer hämatogenen Streuung geführt, was sich ganz deutlich im immunologischen Verhalten von Serum und Kammerwasser widerspiegelt. Kaninchen Nr. 16 zeigte bei der Sektion außer der Augentuberkulose keine pathologischen Organbefunde, was den auffallend hohen Kammerwassertiter 7 Wochen nach der Infektion erklären kann. Gleiche Verhältnisse fanden sich bei Nr. 18. Bei diesen beiden Fällen fand also keine Streuung statt. Die übrigen 3 Tiere blieben noch einen weiteren Monat in Beobachtung. Bei Nr. 14 und 15 ging die Entzündung weiterhin langsam zurück, es stellte sich deutliche Vernarbung der Irisknoten ein, bei Nr. 17 blieb eine starke Reizung und knotige Verdickung der Iris mit deutlicher Hyperämie bestehen. Nach 11 Wochen wurden 14 und 17 getötet, wobei in beiden Fällen die Sektion keine Anhaltspunkte für eine Generalisation der Infektion ergab. Kaninchen Nr. 15 stellte insofern einen Sonderfall dar, als es hier nicht gelang, eine einwandfreie intraoculare Infektion zu setzen. Der größte Teil der Dubos-Kultur wurde intracorneal gespritzt. Es entwickelte sich denn auch ein großes Hornhautinfiltrat bei nur geringer Mitbeteiligung der Iris. Auch dies drückte sich deutlich im immunologischen Verhalten aus, nur ganz im Beginn fanden wir im Kammerwasser einen hohen Titer, dann sank er rasch ab und vor allem fanden wir auch im Serum nie einen hohen Wert. Entsprechend ergab die Sektion außer am Auge keine pathologischen Veränderungen.

Die Verhältnisse im zweiten Kammerwasser waren nicht so übersichtlich. In einzelnen Fällen mit absolut hohem Titer im ersten Kammerwasser sank er im zweiten ab, was man sich so erklären könnte, daß

durch die erste Punktion die Hauptmenge der verfügbaren Antikörper bereits entfernt wurde. In anderen Fällen blieb er gleich oder wurde sogar höher. Letzteres allerdings nur in den Fällen, in welchen schon der Titer im ersten Kammerwasser niedrig war. Man müßte sich dieses Verhalten vielleicht durch eine Ausschwemmung der in der Iris gebundenen Antikörper erklären. Ähnliche Verhältnisse haben wir ja auch bei unserem Versuchspferd Orb im stärker entzündeten, allerdings phthisischen Auge gefunden.

Tabelle 5 (s. Abb. 10).

Gruppe 3: isolierte Augentuberkulosen, infiziert am 3. 6.

Kan. Nr.	Datum	Verhältniszahlen		Agglutinationstiter			Sollwerte	
		KW I	KW II	Serum	KW I	KW II	KW I	KW II
13	12. 6.	60	2	1:16	—	1:16	1:1	1:8
	23. 6.	6	3	1:40	1:32	1:16	1:6	1:13
	14. 7.	3		1:80	1:32		1:26	
	4. 7.	1	1	1:40	1:16	1:16	1:40	1:40
	24. 7.	1		1:40	1:32		1:40	
14	12. 6.	13		1:8	1:8		1:1	
	23. 6.	6		1:40	1:64		1:6	
	4. 7.	1,3	1,3	1:40	1:128	1:16	1:30	1:30
	14. 7.	7		1:20	1:16		1:3	
	24. 7.	2		1:20	1:64		1:10	
	5. 8.	2	1	1:10	1:64	1:32	1:5	1:10
	21. 8.	5	1,5	1:20	1:16	1:64	1:4	1:15
15	12. 6.		5,5	1:8	1:8	1:16		1:1
	23. 6.	40	2,7	1:20	1:256	1:128	1:1	1:7
	4. 7.	6	0,7	1:20	1:4	1:4	1:3	1:27
	14. 7.	7		1:10	1:8		1:1	
	24. 7.	17		1:20	1:8		1:1	
	5. 8.	2	1	1:10	1:2	1:10	1:1	1:13
	21. 8.	13	2	1:20	1:4	1:16	1:2	1:10
16	12. 6.		1	1:32	neg.	1:16	—	1:32
	4. 7.	50	4	1:40	1:16	1:16	1:1	1:10
	14. 7.	7		1:80	1:32		1:10	
	24. 7.	30		1:40	1:256		1:1	
17	12. 6.	20	1	1:16	neg.	1:16	1:1	1:16
	23. 6.	3	2	1:80	1:256	1:256	1:26	1:40
	4. 7.	1	1	1:160	1:32	1:32	1:160	1:160
	14. 7.	5		1:40	1:16		1:8	
	24. 7.	14		1:40	1:64		1:3	
	5. 8.	11	3	1:40	1:8	1:32	1:4	1:13
	21. 8.	6	1	1:80	1:8	1:32	1:13	1:80
18	12. 6.	70	3	1:8	neg.	1:16	1:1	1:3
	23. 6.	5	2	1:40	1:256	1:256	1:8	1:20
	4. 7.	1,5	1	1:80	1:32	1:32	1:60	1:80
	14. 7.	4		1:80	1:64		1:20	
	24. 7.	7		1:40	1:64		1:5	

$$\text{Verhältniszahl} = \frac{\gamma\text{-Globulingehaltes Serums}}{\gamma\text{-Globulingehalt des Kammerwassers}}$$

Die Abb. 10 und die Tabelle 5 sollen den Verlauf der Hämagglutination in Serum und Kammerwasser veranschaulichen.

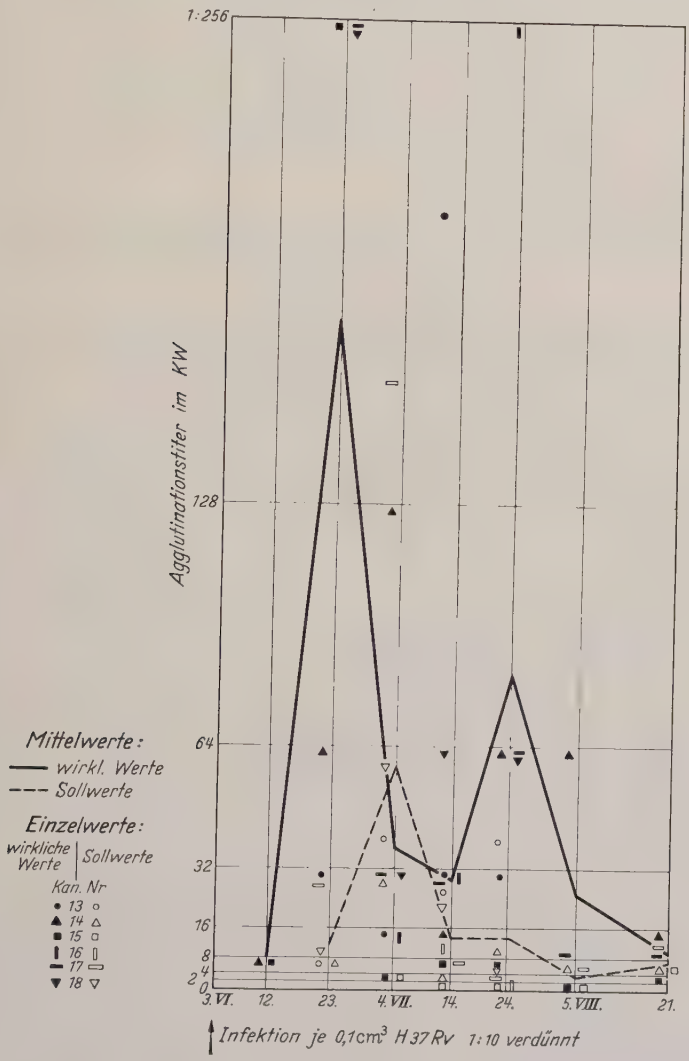

Abb. 10. Wirkliche Werte und Sollwerte im 1. Kammerwasser bei intraocular infizierten Tieren.

Hohe Verhältniszahlen bedeuten geringen Eiweißgehalt und damit geringe Reizung des Kammerwassers. Niedrige Verhältniszahlen bedeuten einen hohen Eiweißgehalt des Kammerwassers bei starker entzündlicher Reizung.

bb) In der letzten Gruppe der *allgemein und später lokal* infizierten Kaninchen konnten wir zunächst klinisch ein wesentlich anderes Ver-

halten unterscheiden. Trotzdem die lokale Infektion des Auges mit einer etwa 8mal größeren Menge von Tuberkelbacillen erfolgte, war der Entzündungsverlauf, nach Abklingen der nicht sehr heftigen akuten Reizung in den ersten 3 Tagen nach der Injektion, ein viel milderer als bei der vorherigen Gruppe. In allen Fällen entwickelt sich eine ausgesprochen chronische Uveitis mit meist umschriebener Knötchenbildung der Iris und nur mäßiger Reizung und Hyperämie. Dieses Bild stellte sich nach Ablauf von ungefähr 3 Wochen ein und hielt dann unverändert während Wochen an.

Die Hämagglutination war zunächst im Serum höher als im Kammerwasser, aber im weiteren Verlaufe sehen wir, daß die Agglutinationstiter

Tabelle 6 (s. Abb. 11).

Gruppe 4: Allgemein und intraocular infizierte Kaninchen. Subcutane und intravenöse Infektion am 3. 6.; intraoculare Infektion am 7. 7.

Kan. Nr.	Datum	Verhältniszahlen		Agglutinationstiter			Sollwerte	
		KW I	KW II	Serum	KW I	KW II	KW I	KW II
4	22. 7.	2,5	2	1:80	1:16	1:8	1:30	1:40
	1. 8.	3	1	1:80	1:8	1:32	1:26	1:80
	7. 8.	3	1	1:40	1:16	1:32	1:13	1:40
			2[1]			1:16		1:20
	28. 8.	4	1	1:40	1:8	1:8	1:10	1:40
5	22. 7.	4	1	1:40	1:16	1:16	1:10	1:16
	1. 8.	14	1,6	1:40	1:8	1:16	1:3	1:25
	7. 8.	3	1	1:20	1:8	1:16	1:6	1:20
			0,5[1]			1:8		1:30
	28. 8.	6	1	1:40	1:8	1:8	1:6	1:40
6	22. 7.	2	1	1:160	1:16	1:128	1:80	1:160
	1. 8.	5	1	1:40	1:16	1:16	1:8	1:40
	7. 8.	6	2	1:40	1:8	1:32	1:7	1:20
			1[1]			1:32		1:40
	28. 8.	6	2	1:40	1:32	1:16	1:6	1:20
7	22. 7.	10	1	1:80	1:8	1:128	1:8	1:80
	1. 8.	20	1	1:40	1:10	1:32	1:2	1:13
	7. 8.	14	10	1:40	1:16	1:64	1:3	1:4
			6[1]			1:16		1:6
	28. 8.	4	2	1:40	1:8	1:8	1:10	1:20
8	22. 7.	5	1	1:80	1:8	1:32	1:16	1:80
	31. 7.	18	3	1:40	1:16	1:16	1:2	1:13
	7. 8.	12	2	1:20	1:16	1:32	1:2	1:10
			4[1]			1:16		1:5
	28. 8.	6	2	1:80	1:16	1:16	1:13	1:40
9	22. 7.		1,5	1:80	1:4	1:16		1:60
	31. 7.		8	1:80	1:8	1:32	1:10	1:80
	7. 8.	6	4	1:40	1:16	1:32	1:6	1:10
			2[1]			1:16		1:20
	28. 8.		2	1:40	1:16	1:16		1:20

[1] Diese Werte betreffen das zweite Kammerwasser des gesunden Auges.

im ersten Kammerwasser überall höher waren als ihre Sollwerte, wenn sie auch nie absolut höher wurden als die Serumwerte. *Wir können also auf Grund dieser Resultate wieder eine lokale Antikörperbildung neben der allgemeinen annehmen.* Betrachten wir in dieser Gruppe das zweite Kammerwasser der gesunden Augen, so sehen wir nämlich hier ein unseren Berechnungen entsprechendes Verhalten der Titerhöhen. Auch

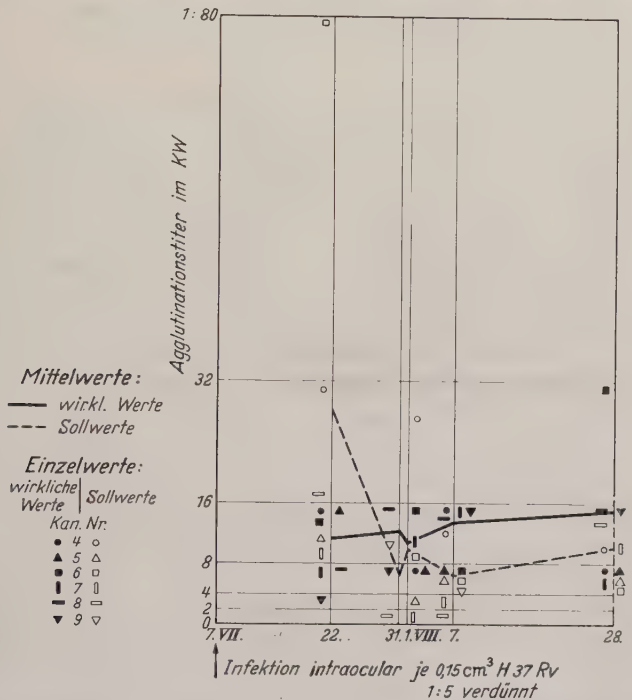

Abb. 11. Wirkliche und Sollwerte im 1. Kammerwasser bei allgemein und intraocular infizierten Tieren.

im zweiten Kammerwasser der kranken Augen fanden wir im allgemeinen Werte, die den Sollwerten entsprechen. Wir haben also in dieser Gruppe Verhältnisse vor uns, wie wir sie am ehesten bei der menschlichen Uveitis zu gewärtigen haben. *Die lokale Tuberkulose drückt sich durch den relativ hohen Titer im ersten Kammerwasser aus.*

In der Tabelle 6 sind die Werte dieser Gruppe zusammengestellt (s. auch Abb. 11).

Am klarsten sind die Verhältnisse ersichtlich aus den Abb. 9—11, wo wir die Mittelwerte der Sollwerte und der effektiven Werte in ihrem gegenseitigen Verhalten dargestellt haben. Im zweiten Kammerwasser der gesunden Augen (Abb. 9) liegen die Sollwerte etwas höher und laufen parallel zu den Effektivwerten. Bei der primären Augentuberkulose

(Abb. 10) sind die Effektivwerte ganz eindeutig höher als die Sollwerte, und bei der sekundären Augentuberkulose (Abb. 11) sehen wir ein ähnliches, wenn auch nicht so krasses Überwiegen der effektiven Titer, deren Kurve diejenige der Sollwerte kreuzt.

Diskussion.

Kehren wir zum Schluß dieses Kapitels zu den Fragen zurück, die wir uns eingangs gestellt haben, so können wir diese wie folgt beantworten:

a) Im Serum lassen sich elektrophoretisch nach der allgemeinen oder intraocularen Infektion eine Abnahme der Albumine und eine leichte Vermehrung der α- und γ-Globuline beobachten. Diese Veränderungen sind nur leichter Art. Im Kammerwasser finden wir die Eiweißfraktionen in ihrer prozentualen Verteilung vor allem abhängig vom Grade der Entzündung. Bei starker Reizung sind die Fraktionen von denen des Serums nicht verschieden. Im zweiten Kammerwasser von gesunden Augen findet sich hingegen eine Vermehrung der Albumine auf Kosten der β- und γ-Globuline. Die Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos zeigt im Verlauf der experimentellen Kaninchentuberkulose im Serum die höchsten Titer (bis 1:320) nach intravenöser Infektion, etwas weniger hohe Werte bei subcutaner Infektion und die niedrigsten Titer bei den isolierten Infektionen am Auge. Die Agglutination erreicht ein Maximum in allen 3 Gruppen 14 Tage bis 3 Wochen nach erfolgter Infektion und sinkt dann langsam ab. Bei subcutaner Infektion entsteht eine käsige Lymphdrüsentuberkulose, bei intravenöser Infektion eine interstitielle Pneumonie oder Nierentuberkulose und eventuell eine Hepatitis, bei der intraocularen Infektion eine lokalisierte Iristuberkulose.

b) Beim allgemein (subcutan und intravenös) infizierten Tiere ist die Hämagglutination im ersten Kammerwasser der klinisch gesunden Augen immer negativ. Im zweiten Kammerwasser entspricht der Titer im allgemeinen dem Sollwert, berechnet aus dem absoluten γ-Globulingehalt des Kammerwassers und Serums und dem Agglutinationstiter im Serum.

c) Bei der isolierten Augentuberkulose findet sich im Höhepunkt der Erkrankung, 2—4 Wochen nach der Infektion, im ersten Kammerwasser ein absolut höherer Titer als im Serum. Später sinkt er im Kammerwasser ab, steigt dafür im Serum leicht an. Immer bleibt aber der Titer im ersten Kammerwasser relativ höher; d. h. bezogen auf den γ-Globulingehalt ist er im Kammerwasser höher als im Serum.

d) Bei den allgemein infizierten, immun-allergischen Tieren mit zusätzlicher lokaler Infektion besteht im Beginn der lokalen Erkrankung ein höherer Titer im Serum als bei nur allgemein infizierten Tieren nach derselben Zeit, so daß auch hier eine hämatogene Streuung vom Auge

aus angenommen werden kann. Mit dem Auftreten der lokalen entzündlichen Veränderungen wird die Agglutination im ersten Kammerwasser positiv, erreicht aber nie absolut höhere Werte als im Serum. Hingegen ist der relative Titer im Kammerwasser zu hoch, so daß hieraus auch auf eine lokale Antikörperbildung geschlossen werden kann.

Zusammenfassend können wir sagen: Es gelingt durch experimentelle Infektion des Kaninchens mit Tuberkelbacillen klinisch Bilder zu erzeugen, die der menschlichen Uveitis einigermaßen entsprechen. Es gelingt auch, Differenzen im Antikörpergehalt des Kammerwassers zur Darstellung zu bringen, ähnlich den Verhältnissen, wie wir sie bei der Leptospirenuveitis der Pferde gefunden haben. Bei isolierter Augentuberkulose ist der Antikörpergehalt im Kammerwasser höher als im Serum. Bei Augentuberkulosen in allgemein infizierten Tieren ist der Titer im Kammerwasser nur relativ höher als im Serum, d. h. höher als er entsprechend dem γ-Globulingehalt sein sollte. In beiden Fällen muß eine lokale Antikörperbildung angenommen werden.

Es bleibt uns nun nur noch der entscheidende Schritt zu tun vom Experiment und von der natürlichen Infektion am Tier zur Uveitis des Menschen. Dabei müssen wir uns von vorneherein klar sein, daß wir beim Menschen wohl nie die klaren Verhältnisse unserer Modellversuche antreffen werden und daß hier die Ergebnisse immer mit kritischen Augen und unter Verwertung aller uns zur Verfügung stehenden klinischen Untersuchungsmethoden betrachtet werden müssen. Diese klinischen Ergebnisse sollen in einer III. Mitteilung besprochen werden.

Literatur.

Arbeiten, die hier nicht aufgeführt sind, finden sich im Literaturverzeichnis der früher erschienenen ersten Mitteilung.

Franceschetti, A., u. C. Hallauer: Der Übertritt von Antikörpern in die intraocularen Flüssigkeiten. Arch. Augenheilk. **100/101**, 59 (1929). — Homma, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Komplementbindungsreaktion des Kammerwassers bei sog. aktiver Tuberkulose. Graefes Arch. **130**, 501—586 (1933). Johansson, G. A.: Elektrophoresestudien bei der experimentellen Kaninchentuberkulose. Klin. Wschr. **1949**, 70—71. — Kunz, E.: Zur Kenntnis der Immunisierungsvorgänge bei Augentuberkulose. Arch. Augenheilk. **109**, 706—725 (1936). — Mylius, K.: Über Kammerwasser-Agglutinine. Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **1930**, 165. — Witmer, R.: Elektrophorese des Kammerwassers. Ophthalmologica (Basel) **123**, 280—283 (1952). — Woods, A. C.: Experimental studies of ocular tuberculosis. I—III. Arch. of Ophthalm. **19**, 229—235, 236—244, 245—250 (1938).

Dr. R. H. Witmer, Bern, Elfenauweg 35.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 356—373 (1955).

Aus der Universitäts-Augenklinik Bern (Direktor: Prof. Dr. H. Goldmann).

Ätiologische Diagnostik der Uveitis.

III. Mitteilung.

Klinische Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose.

Von

R. H. Witmer.

Mit 1 Textabbildung.

Wir haben in früheren Mitteilungen gesehen, daß bei der Leptospirenuveitis der Pferde und bei der experimentellen Augentuberkulose des Kaninchens eine lokale Antikörperbildung im erkrankten Auge stattfindet.

Im folgenden soll nun untersucht werden, ob sich die Ergebnisse des Experimentes auch auf den Menschen übertragen lassen. Seitdem wir mit den modernen Antibiotica die Möglichkeit haben, tuberkulöse Augenerkrankungen spezifisch zu behandeln, stellt sich uns das Problem der Diagnose der Augentuberkulose, welches ja logischerweise vor demjenigen der Behandlung kommen sollte, in vermehrtem Maße.

Zunächst kann man sich offenbar auf das klinische Bild nicht verlassen. Dann sagt die Tuberkulinreaktion eigentlich nichts aus; am meisten noch, wenn sie negativ ist. Auch die verbesserte Tuberkulindiagnostik, wie sie Thiel und Härtl (1950) neuerdings ausgearbeitet haben, bringt uns nicht weiter. Denn ein tuberkulöser Focus von der Größe eines Augenherdes kann sich gut irgendwo im Organismus versteckt halten und trotzdem für den Ausfall der Tuberkulinreaktion mitverantwortlich sein. Die Tuberkulinprobe kann daher allein über die Ätiologie einer fraglichen Augenerkrankung sicher nichts aussagen. Genau dasselbe gilt natürlich auch für die Seroreaktionen, seien das nun Komplementablenkungsreaktionen oder sei es die Hämagglutination nach Middlebrook-Dubos, solange sie mit Serum durchgeführt werden. Dann sind es Allgemeinreaktionen und können nur zusammen mit dem klinischen Bild und allen anderen Daten zur ätiologischen Diagnostik der fraglichen Augenerkrankung beitragen. Das heißt wir stützen uns im Grunde genommen doch immer wieder nur auf das klinische Bild.

Es besteht nun aber sicher kein Zweifel, daß die Hämagglutination bei aktiven Prozessen tuberkulöse Antikörper nachzuweisen in der Lage ist. Das geht sowohl aus früheren Arbeiten, Witmer (1952b, d) als auch aus den erwähnten experimentellen Untersuchungen an Kaninchen eindeutig hervor. Es gibt aber andererseits sicher auch unspezifische Titer, was wir bei der Durchtestung einer großen Zahl von Seren von klinisch nicht an Tuberkulose leidenden Patienten gesehen

haben. Das muß uns zur Vorsicht mahnen, denn es kann natürlich sein, daß dies Fälle sind, bei denen doch eine Tuberkulose vorliegt, die wir aber mit unseren klinischen Methoden nicht erfassen können. Auch wenn wir daher bei einer fraglichen Augentuberkulose einen hoch positiven Titer finden, so dürfen wir trotzdem nicht behaupten, daß die Serumreaktion die tuberkulöse Natur des Augenleidens beweise. Wir sind heute der Ansicht, daß nur ein Serumtiter von 1:20 bzw. 1:16 positiv ist. Solche Titer werden wir aber nur in wenigen Fällen chronischer Uveitiden finden. Heißt das nun, daß es tatsächlich nur ganz wenige Augentuberkulosen gibt? Sicher ist das der Fall. Aber wir wollen hier nicht in den Fehler verfallen und aus der Seroreaktion, als einer Allgemeinreaktion des gesamten Organismus, einen direkten Schluß auf das Krankheitsgeschehen im Auge ziehen. Der Ausfall der Hämagglutination sagt ja nur etwas aus über die Menge der im Blute zirkulierenden Antikörper. Wie wir eingangs bei der Besprechung der Problemstellung erwähnt haben, sind wir aber der Ansicht, daß jeder tuberkulöse Herd im Organismus Bildungsort von Antikörpern ist. Deshalb finden wir bei ausgedehnter Organtuberkulose oft hohe Agglutinationstiter, also viel Antikörper. Aber gerade bei diesen Formen der Tuberkulose sind Augenerkrankungen selten. Dieses Ausschließungsverhältnis ist sicher von Reiser, Rohrschneider und Riehm ins richtige Licht gerückt worden, wenn sie diese Beziehungen in erster Linie als durch die jeweilige Immunitätslage bedingt auffassen.

Müssen wir nun infolgedessen bei der Augentuberkulose eine Einschränkung machen und schon niedrigere Serumtiter als positiv anerkennen? Wir haben es ja bei der isolierten Augentuberkulose mit einem, im Vergleich zum Gesamtorganismus, winzigen Herde zu tun. Die von diesem Focus gebildeten und ans Blut abgegebenen Antikörpermengen müssen infolgedessen sehr klein sein[1], und, wenn tatsächlich im ganzen Körper sonst kein spezifischer Entzündungsherd vorhanden ist, so kann der Agglutinationstiter nicht hoch sein. Hier müssen wir aber einschränkend bemerken, daß wir ja bei der Tuberkulose immer einen streuenden und damit wohl auch antikörperbildenden Primärherd als „conditio sine qua non" annehmen. Immerhin könnte man der Auffassung sein, daß dieser Primärherd sozusagen inaktiv und für die Antikörperbildung uninteressant geworden sei. Wir müßten also bei der Augentuberkulose doch auch niedrige Antikörpermengen und damit niedrige Agglutinationstiter als positiv anerkennen. Damit haben wir aber rein gar nichts gewonnen. Vielmehr wird in diesem Augenblick die Hämagglutination für uns vollkommen wertlos, da wir ihren Ausfall ja doch nur nach dem klinischen Bild bewerten; so daß wir geradeso gut auf sie verzichten können. Sie hat dann ungefähr denselben Wert, wie

[1] Siehe Goldmann und Witmer 1954.

die Tuberkulinreaktion. Das Problem der Augentuberkulose müssen wir ganz anders anpacken, d.h. wir müssen auch beim Menschen genau gleich vorgehen, wie in unseren Untersuchungen an Kaninchen und Pferden. Wir müssen Parallelbestimmungen der Serum- und Kammerwassertiter und der verschiedenen Eiweißfraktionen durchführen. Das stößt beim Menschen leider auf gewisse Schwierigkeiten. Sehr oft ist nämlich der Eiweißgehalt auch des entzündlichen Kammerwassers, vor allem bei den chronischen Uveitiden, recht gering, so daß die für die Elektrophorese benötigte Menge ziemlich groß ist und die genaue Bestimmung der γ-Globuline problematisch wird. Es ist uns daher nicht immer bei jeder Uveitis gelungen, alle Untersuchungen mit der wünschenswerten Genauigkeit durchzuführen, weshalb wir uns im folgenden auf die relativ wenigen Fälle beschränken müssen, wo wir uns auf unsere Zahlen verlassen können. Des weiteren bleibt natürlich die prinzipielle Frage noch abzuklären, welche Titerhöhe nun als absolut positiv zu bezeichnen sei. Theoretisch muß ja schon ein Titer von 1:1 als positiv zu betrachten sein. In früheren Arbeiten verlangten wir auf Grund eines umfangreichen klinischen Materiales [Witmer (1953a)] einen Serumtiter von mindestens 1:40 bzw. 1:32. Gernez-Rieux (1953) der sich auf ein viel größeres Material stützt, ist der Ansicht, daß 1:16 im Serum als positiv zu betrachten sei. Im folgenden haben wir uns denn auch, nach Angleichung unserer Technik an diejenige Gernez-Rieuxs an seine Angaben gehalten. Allzu niedrige Titer, unter 1:8 sind jedenfalls unsicher, vielleicht unspezifisch, und solche Fälle betrachten wir weiterhin als fraglich.

Als klinischen Vorversuch möchte ich hier nur kurz den Fall einer Kniegelenkstuberkulose mit positivem Tierversuch erwähnen, den wir Gelegenheit hatten, nach denselben Kriterien zu untersuchen. Wir fanden im Serum einen Titer von 1:8 (nach bereits eingeleiteter spezifischer Therapie), im Punktat hingegen einen solchen von 1:16. Der entsprechend dem γ-Globulingehalt errechnete Sollwert für das Punktat war aber kleiner als 1:1. Also finden wir auch hier am natürlich infizierten Menschen und in einem anderen Organ das Prinzip der lokalen Antikörperbildung bestätigt. Gleichzeitig zeigt uns diese einwandfreie Tuberkulose, daß der Titer eben sehr niedrig sein kann.

System der Isoagglutinine. Wir haben versucht, uns vom System der γ-Globuline unabhängig zu machen und es durch ein anderes Antigen-Antikörpersystem zu ersetzen, nämlich das System der *Isoagglutinine* der Blutgruppen A und B. Dies hat zum vornherein einmal den Nachteil, daß es uns nur bei Patienten der Gruppen A und B hilft, dagegen nicht bei Patienten der Gruppe 0 und AB. Auch die Isoagglutinine sind γ-Globuline. Wir haben sie daher zunächst einmal auch wieder in Beziehung zur Menge der γ-Globuline gesetzt und gleichzeitig in den Fällen, wo uns genügend Material zur Verfügung stand, in Beziehung zum Ausfall der Hämagglutination. Es zeigt sich (s. Tabelle 1), daß die Isoagglutinine gar nicht leicht durch die

Blutkammerwasserschranke in die Vorderkammer gelangen und daß die Titer im Kammerwasser meist niedrig ausfallen. Dies liegt vor allem daran, daß schon die Serumtiter nicht sehr hoch sind und daß infolgedessen im Kammerwasser entsprechend dem γ-Globulingehalt ein negativer Titer zu erwarten ist. In stark entzündlichen Fällen sehen wir außerdem, daß der Isoagglutinintiter im Kammerwasser nicht die Höhe erreicht, die dem γ-Globulingehalt eigentlich entsprechen würde. Vielleicht kann man hieraus den Schluß ziehen, daß die Isoagglutinine ein besonders hohes Molekulargewicht aufweisen und deshalb nicht leicht durch die Blutkammerwasserschranke durchtreten können. Es dürfte aber schwer sein, diese Behauptung zu beweisen. Das Isoagglutininsystem können wir daher nur in wenigen, günstigen Fällen zum Vergleich heranziehen, so daß es jedenfalls nicht geeignet ist, uns als Maßsystem für die Bestimmung der Sollwerte der Hämagglutinationstiter im Kammerwasser in allen Fällen an die Hand zu gehen.

Tabelle 1.

	Name	γ-Globuline		Verhältniszahl	Hämagglutinationstiter		Isoagglutinationstiter		Sollwert[1] für Isoagglutinin
		Serum	Kammerwasser		Serum	Kammerwasser	Serum	Kammerwasser	
1.	Gribi	0,88	0,01	80			1:128	neg.	1:1
2.	Johanna B.	1,64	0,01	160	1:64	neg.	1:32	neg.	1:1
3.	Elvira B.	0,99	0,02	5	1:16	neg.	1:64	1:2	1:12
4.	Bernh. B.	1,0	0,18	5			1:256	1:4	1:60
5.	Marie J.	1,63	0,067	24	1:40	neg.	1:16	neg.	1:1
6.	Louis E.	1,08	0,01	100	1:10	neg.	1:64	neg.	1:1
7.	Mina B.	1,04	0,027	40	1:40	neg.	1:64	1:1	1:1,5
8.	Werner Sch.	1,94	0,29	6	1:64	1:8	1:256	1:16	1:38
9.	Alfred S.	1,35	1,25	1	1:8	1:8	1:32	1:8	1:32
10.	Beatrice H.	1,64	0,015	100	1:8	neg.	1:256	1:1	1:2
11.	Anna Str.	2,13	0,24	10	1:4	1:1	1:32	1:2	1:3
12.	Walter L.	1,84	0,02	90	1:8		1:64	neg.	1:1
13.	Margrit B.	1,38	0,037	37	1:4	neg.	1:128	neg.	1:30
14.	Adré V.	1,06	0,5	2			1:32	1:2	1:16
15.	Cima	1,94	0,08	24	1:2	neg.	1:16	neg.	1:1
16.	Rosa, K.	1,17	0,03	40	1:8	neg.	1:32	neg.	1:1

[1] Bezogen auf den γ-Globulingehalt.

Übertritt der Hämagglutinine ins Kammerwasser.

Es bleibt uns also vorläufig nichts anderes übrig, als bei den Titerbestimmungen zur Hämagglutination im entzündlichen Kammerwasser uns auf die absolute Menge der γ-Globuline zu beziehen, wie wir das bis anhin getan haben. Um einigermaßen ein Bild zu erhalten, in welchem Maße die für die Hämagglutination verantwortlichen Antikörper ins Kammerwasser übertreten, haben wir in einer Gruppe von sicher nicht tuberkulösen Iritiden, die aber trotzdem einen unspezifischen Serum-Titer aufwiesen, Kammerwasserbestimmungen durchgeführt. Auch hier stoßen wir aber auf dieselben Schwierigkeiten wie bei den Isoagglutininen: die unspezifischen Titer sind selten und meistens nicht

sehr hoch, so daß es schon eines recht beträchtlichen Eiweißgehaltes des Kammerwassers bedarf, um einen meß- und vergleichbaren Titer zu erhalten. Ich habe in der folgenden Tabelle einige Fälle zusammengestellt.

Tabelle 2.

	Name	Diagnose	Verhältniszahl	Hämagglutinationstiter		Sollwert[1] für Kammerwasser
				Serum	Kammerwasser	
1.	Elise K.	Linsenluxation	4	1:160	1:16	1:40
2.	Hans L.	Panophthalmie	3	1:10	1:2	1:3
3.	Enoch H.	Perforierte Verletzungen	70	1:40	neg.	1:1
4.	Bernh. N.	Alte Amotio ret.	14	1:20	neg.	1:1
5.	Konrad H.	Ulcus serpens	7	1:20	1:2	1:3
6.	Germaine S.	Hämorrhagisches Glaukom	10	1:80	neg.	1:8
7.	Anna St.	Diabetische Iritis	8	1:4	1:1	1:1
8.	Cima	Diabetische Iritis	24	1:2	neg.	1:1
9.	Rosa K.	Ulcus catarrhalis	40	1:8	neg.	1:1

[1] Bezogen auf den γ-Globulingehalt.

Wir sehen, daß bei niedrigem Serumtiter und mäßiger Reizung (große Verhältniszahl) die Antikörper nicht in meßbarer Menge ins Kammerwasser übergehn; sind hingegen Serumtiter hoch und die Reizung stark (niedrige Verhältniszahl), so kann Immunglobulin im Kammerwasser nachgewiesen werden, aber der Titer erreicht, wie bei den Isoagglutininen, nicht die Höhe, welche man entsprechend dem γ-Globulingehalt eigentlich erwarten könnte (Fälle 1, 2, 5, 6). Andererseits ist aber der Kammerwassertiter jedenfalls nie höher als dem Eiweißgehalt entspricht. Wir dürfen uns also auf das System der γ-Globuline beziehen; wenn wir uns auch bewußt sind, daß die Fehlerbreite eine recht beträchtliche ist, so wissen wir andererseits, daß die so berechneten Sollwerte jedenfalls eher zu hoch als zu niedrig sind.

Wir haben ferner in der folgenden Tabelle den Versuch unternommen, aus den wenigen Fällen mit sicher unspezifischem Hämagglutinationstiter (aus den Tabellen 1 und 2) zu berechnen, wie groß das Verhältnis zwischen effektivem Wert und Sollwert sein muß, um signifikant zu werden. Dabei nahmen wir, statt der negativen Titer, der Reihe nach Werte von 1:0,5, 1:0,8 und 1:0,9 an. Denn der negative Befund bedeutet ja nur, daß der Agglutinationstiter niedriger als 1:1 ist. So kann der wirkliche Wert zwischen 0 und 0,9 liegen, ohne daß wir entscheiden können wie groß er ist. Wir können aber für diese verschiedenen angenommenen Werte (0—0,9) in der Tabelle 3 das $M+3\sigma$ bestimmen und können dann sagen, daß alle Werte, die oberhalb des größten gefundenen $M+3\sigma$ liegen, sicher signifikant zu hoch sind.

Wir können also den Schluß ziehen, daß schon ein Verhältnis von 1,0 eine lokale Antikörperbildung anzeigt und daß eine Erhöhung des Kammerwassertiters auf das Doppelte des Sollwertes auf jeden Fall eine sichere Tuberkulose bedeutet.

Tabelle 3.

Name	Sollwert	Effektive Werte			Effektivwerte / Sollwerte		
		a	b	c	a	b	c
Johanna B.	1:1	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,5	0,8	0,9
Elvira B.	1:3	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,16	0,25	0,3
Marie J.	1:2	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,25	0,4	0,45
Mina B.	1:1	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,5	0,8	0,9
Werner Sch.	1:10	1:8			0,8	0,8	0,8
Elise K.	1:40	1:16			0,4	0,4	0,4
Hans L.	1:3	1:2			0,6	0,6	0,6
Enoch H.	1:1	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,5	0,8	0,9
Bern. N.	1:1	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,5	0,8	0,9
Konrad H.	1:3	1:2			0,6	0,6	0,6
Germaine S.	1:8	1:0,5	1:0,8	1:0,9	0,06	0,1	0,11
		Durchschnittswerte			0,44	0,57	0,62
		Streuung			$\pm$0,22	$\pm$0,28	$\pm$0,41
		M$+2{,}56\sigma$ (99%)			1,0	1,28	1,67

a) statt negativ 1:0,5, b) statt negativ 1:0,8, c) statt negativ 1:0,9.

Klinische Gruppen.

In den folgenden Tabellen haben wir das uns heute zur Verfügung stehende klinische Material von chronischen Uveitiden und akuten Iritiden gruppenweise geordnet. Einmal die Fälle mit positiver oder fraglicher Seroreaktion aber niedrigem Kammerwassertiter, wobei hier auch Fälle untergebracht sind, die schon von vorneherein durch das klinische Bild nicht auf Tuberkulose verdächtig waren (akute Iritiden). Dann die Gruppe mit negativer Seroreaktion und entsprechend negativem oder niedrigem Kammerwassertiter. Und schließlich die kleine Schar der Patienten, bei welchen der Kammerwassertiter relativ zu hoch ausfiel. Wir werden aus jeder Gruppe einzelne besonders typische Fälle etwas eingehender besprechen.

a) 1. Gruppe (Tabelle 4). Hier haben wir durchwegs positive Serumtiter, könnten also auf Grund dieser Resultate annehmen, daß eine Tuberkulose vorliege. Betrachten wir aber die Beziehungen zwischen den effektiven Werten im Kammerwasser und deren Sollwerten, so finden wir überall einen zu niedrigen Antikörpergehalt, also die gleichen Verhältnisse wie bei den oben erwähnten unspezifischen Fällen oder den Isoagglutininen. Dies trifft wenigstens zu für die ersten 13 Fälle. Bei den Patienten 14—16 liegen die Dinge etwas anders, indem hier das Verhältnis zwischen effektivem und Sollwert zwar nicht signifikant, die Serumwerte aber doch recht hoch sind. Wir können uns fragen, ob hier vielleicht eine Agglutination zu einem anderen Zeitpunkt klarere Verhältnisse ergeben hätte. Jedenfalls halten wir nicht dafür, hier eine tuberkulöse Ätiologie strikte abzulehnen.

Tabelle 4. (1. Gruppe).

	Name	Diagnose	Verhältniszahl	Hämagglutinationstiter		Sollwert[1] für Kammerwasser
				Serum	Kammerwasser	
1.	Ella L.	Chronische Uveitis	20	1:160	1:2	1:8
2.	Emma M.	Chronische Uveitis	10	1:320	1:2	1:32
3.	Lina G.	Chronische Uveitis	6	1:160	neg.	1:27
4.	Ida St.	Akute Iritis	2	1:640	1:4	1:320
5.	Berthe P.	Chronische Uveitis	100	1:40	neg.	1:1
6.	Lino L.	Akute Iritis	7	1:640	1:4	1:90
7.	Walter H.	Panuveitis	3	1:160	1:4	1:50
8.	Johanna B.	Chronische Uveitis	80	1:64	neg.	1:1
9.	Lina E.	Akute Iritis	13	1:40	neg.	1:3
10.	Marie J.	Chronische Uveitis	27	1:40	neg.	1:1
11.	Mina B.	Chronische Uveitis	50	1:40	neg.	1:1
12.	Aloisia L.	Chronische Uveitis	30	1:640[2]	1:10[2]	1:20
13.	Irene S.	Chronische Uveitis	10	1:160	neg.	1:27
14.	Werner Sch.	Chronische Uveitis	6	1:64	1:8	1:9
15.	Bethli B.	Subakute Iritis	1,3	1:320	1:128	1:250
16.	Otto W.	Chronische Uveitis	3	1:160	1:16	1:50

[1] Bezogen auf den γ-Globulingehalt.

[2] Hämagglutination mit Coombs-Test kombiniert, siehe weiter hinten.

Als außerordentlich typischen Fall dieser Gruppe möchten wir Nr. 8 herausgreifen: es handelte sich um eine 44jährige Frau in gutem Allgemeinzustand, die das Bild einer granulomatösen rechtsseitigen Uveitis zeigte, mit speckigen Präcipitaten und zahlreichen Irisstroma und Pupillarsaumknötchen. Die sorgfältige Durchuntersuchung ergab zunächst gar keine Anhaltspunkte für Tuberkulose trotz positiver Mantoux-Reaktion (1:1 Million) und positiverSeroreaktion (1:64). Hingegen fanden sich im Oberkiefer rechts mehrere Granulome, aus welchen vergrünende Streptokokken gezüchtet wurden. Die Patientin zeigte eine positive Hautreaktion gegenüber diesen Erregern. Gestützt auf den negativen Ausfall der Hämagglutination im Kammerwasser wurde die Patientin mit Irgapyrin und Penicillininjektionen behandelt, lokal mit Cortison. Die Granulome wurden saniert und mit Autovaccinen eine Desensibilisierung durchgeführt. Unter dieser kombinierten Behandlung kam die, nach dem klinischen Bild unbedingt als Tuberkulose imponierende Uveitis, in sehr kurzer Zeit zur Abheilung.

Umgekehrt konnten wir im Falle 16 keine Herdinfekte nachweisen und behandelten deshalb vorsichtshalber mit PAS allgemein und Streptomycin lokal, wobei es zu einer langsamen Abheilung der Uveitis kam.

b) In der zweiten Gruppe finden wir alle diejenigen Fälle, die eine als negativ zu bewertende Serumreaktion aufgewiesen haben. Bei so niedrigen Titern ist eine Tuberkulose von vorneherein wenig wahrscheinlich, es sei denn man nehme nur einen einzigen kleinen antikörperbildenden Herd an, nämlich denjenigen im Auge. Wie wir aber schon oben erwähnt haben, ist es wenig wahrscheinlich, daß eine Augentuberkulose die einzige Stelle ist, an welcher Antikörper produziert wird. Wir dürfen daher mit Sicherheit eine Tuberkulose ausschließen, wenn wir bei nied-

rigem Serumtiter auch keine Agglutinine im Kammerwasser finden. Bei den Patienten 9—12 hingegen sehn wir, daß der effektive Titer dem Sollwert entspricht oder ihn sogar etwas übertrifft (11 und 12). Logischerweise müßten wir nun sagen: das sind Tuberkulosen, hier erfolgt eine geringe lokale Antikörperbildung. Aber aus den oben erwähnten Gründen, daß die Augenerkrankung nur mit geringer Wahrscheinlichkeit die einzige Manifestation der Tuberkulose im Organismus ist, wollen wir diese Einzelfälle vorderhand weiterhin als fraglich bezeichnen, vor allem da die Kammerwasser- und Serumtiter doch sehr niedrig sind. Immerhin muß nach dem oben gesagten eine lokale Antikörperbildung angenommen werden.

Tabelle 5. (2. Gruppe.)

	Name	Diagnose	Verhältniszahl	Hämagglutinationstiter		Sollwert[1] für Kammerwasser
				Serum	Kammerwasser	
1.	Mägerli	Chronische Uveitis	48	1:10	neg.	1:1
2.	Martha W.	Chronische Uveitis	2	1:10	neg.	1:5
3.	Elvira B.	Chronische Uveitis	5	1:16	neg.	1:3
4.	Louis E.	Chronische Uveitis	100	1:10	neg.	1:1
5.	Erwin H.	Chronische Uveitis	3,5	1:20	neg.	1:5
6.	Beatrice H.	Chronische Uveitis	80	1:8	neg.	1:1
7.	Adrienne M.	Chronische Uveitis	22	1:4	neg.	1:1
8.	Margrit Bl.	Chronische Uveitis	36	1:4	neg.	1:1
9.	Margrit B.	Chronische Uveitis	3,5	1:8	1:2	1:2
10.	Rosette G.	Chronische Uveitis	14	1:80[2]	1:5[2]	1:5
11.	Martha K.	Chronische Uveitis	100	1:4	1:2	1:1
12.	Tasca P.	Chronische Uveitis	65	1:8	1:2	1:1

[1] Auf den γ-Globulingehalt bezogen.
[2] Hämagglutination mit Coombs-Test kombiniert.

Wir möchten aus dieser Gruppe nur einen Fall herausgreifen, weil er uns in typischster Weise die unter uns Augenärzten noch allzu einseitige Einstellung der Tuberkulose gegenüber zu beleuchten scheint. Nr. 6, Beatrice H., eine 25jährige junge Frau von eher asthenischem Körperbau, leidet seit Monaten unter rezidivierenden Augenentzündungen, die sie schließlich infolge zunehmender Sehstörungen zum Augenarzt führen. Der konsultierte Kollege sagt ihr schon nach der ersten Untersuchung: „Sie leiden an einer Augentuberkulose und sollten sich sofort einer längeren Höhenkur unterziehn". Dies bevor er nur eine Tuberkulinprobe oder irgendeine andere klinische Untersuchung durchgeführt hatte, so charakteristisch und unzweideutig erschien ihm offenbar das klinische Bild. Die Patientin konnte dies nicht glauben und konsultierte deshalb noch unsere Poliklinik. Wir fanden in der Tat beidseits das klassische Bild der „tuberkulösen" Augenentzündung: mäßige ciliare Injektion, zahlreiche große, speckige Präcipitate der Hornhautrückfläche, namentlich unten gegen den Kammerwinkel. Von diesen Beschlägen ausgehend temporal unten beidseits eine sklerosierende Keratitis. In der Vorderkammer viele Korpuskeln und leichter Tyndall-Effekt. Die Irides beide knotig verdickt, hyperämisch, durch zahlreiche breite Synechien mit der Linsenvorderfläche verwachsen. Die

Linsen klar, dagegen zeigte der Glaskörper beidseits diffuse Trübungen. Visus rechts 0,5 links 0,1.

Die Durchuntersuchung ergab: negative Seroreaktion im Serum und Kammerwasser, Tuberkulin 1:1000 schwach positiv, internistisch gar keine Anhaltspunkte für aktive oder durchgemachte Tuberkulose. Dagegen eine schwere, eitrige Tonsillitis mit vergrünenden und anhämolytischen Streptokokken und außerdem 2 pulpatote Zähne mit fraglichen Granulomen. Es fand sich eine deutliche Hautüberempfindlichkeit gegenüber den Erregern aus den Gaumenmandeln. Im Anschluß an die Tonsillektomie stellte sich eine schwere Aspirationspneumonie ein, die aber mit Aureomycin rasch zur Abheilung kam; die Resistenzprüfung der aus den Tonsillen gezüchteten Erregern hatte nämlich deren besondere Empfindlichkeit gegen Aureomycin gezeigt. Gleichzeitig klang die chronische Uveitis in verblüffend rascher Zeit ab, die Präcipitate und Irisknoten verschwanden, und die Sehschärfe besserte sich auf 1,0 und 0,9. Dieser Fall ist also ein Beweis mehr, daß wir das Bild der granulomatösen Uveitis nicht eo ipso der Tuberkulose gleichstellen dürfen. Das Auge scheint nur eine relativ beschränkte Möglichkeit der Reaktion auf entzündliche Reize zu besitzen, so daß verschiedenste Ursachen gleiche Wirkung haben können.

c) In der dritten Gruppe sind nun die wenigen Fälle, welche unseren strengen Kriterien standhalten und als Tuberkulosen aufzufassen sind. Wir haben hier im Kammerwasser in 2 Fällen bei eindeutig positivem Serumtiter, ein Verhältnis von 1, in den restlichen 6 Fällen aber eine klare Erhöhung auf das Doppelte des Sollwertes. Diese Erhöhung ist nach dem oben Gesagten (Tabelle 3) unbedingt signifikant.

Tabelle 6. (3. Gruppe.)

	Name	Diagnose	Verhältniszahl	Hämagglutinationstiter		Sollwert[1] für Kammerwasser
				Serum	Kammerwasser	
1.	Rösli R.	Chronische Uveitis	44	1:80	1:8	1:2
2.	Ernst R.	Chronische Uveitis Sekundäres Glaukom	45	1:80	1:4	1:2
3.	Marie St.	Chronische Uveitis	28	1:80	1:8	1:3
4.	Lina Kr.	Chronische Uveitis	2	1:80	1:8	1:2
5.	a) Alfred S.	Chronische Uveitis	2	1:40	1:16	1:20
	b) Alfred S.	Sekundäres Glaukom	2,4	1:80	1:32	1:32
	c) Alfred S.	6 Monate nach PAS-Behandlung	1,2	1:8	1:8	1:6
6.	Hanni Ae.	Subakute Iritis	5	1:40	1:8	1:8
7.	Margrit L.	Chronische Uveitis Sekundäres Glaukom	80	1:8	1:8	1:1
8.	Jeanne Tr.	Chronische Uveitis Sekundäres Glaukom	14	1:4	1:8	1:1

Hier findet wie in unseren Modellversuchen, eine lokale Antikörperbildung statt, als Beweis der lokalen tuberkulösen Infektion. Einwände können höchstens in den beiden letzten Fällen erhoben werden, da hier ein sehr niedriger Serumwert vorliegt. Aber wir sehen auch im

Falle 5, und haben dies früher schon an anderer Stelle erwähnt (Witmer 1952b), daß der Hämagglutinationstiter im Verlaufe einer spezifisch-antibiotischen Behandlung fast regelmäßig absinkt und schließlich einen Wert erreichen kann, der nicht mehr als positiv zu bewerten ist. Im Falle 7 haben wir es nun zu tun mit einer Patientin, die früher eine hoch positive Seroreaktion aufwies, aber seit beinahe einem Jahr in mehr oder weniger ständiger Behandlung mit PAS, INH und Streptomycin steht. Während die Patientin Nr. 8 erst nach Abschluß einer mehrmonatigen INH-Behandlung in unsere Beobachtung kam. Noch etwas geht aus dieser Tabelle hervor: in 4 Fällen von 8 kam es zu Sekundärglaukomen, die jeder medikamentösen Therapie trotzten und nur operativ behoben werden konnten. In allen 8 Fällen handelt es sich um sehr schwere chronische Uveitiden, die zwar im allgemeinen auf spezifisch-antibiotische Therapie recht gut ansprechen, aber eine ausgesprochene Neigung zu Rückfällen zeigen.

Wenn wir rückblickend den Prozentsatz der tuberkulösen Uveitiden gegenüber den nicht tuberkulösen Augenerkrankungen gestützt auf die oben angeführten Tabellen errechnen wollen, so finden wir auf insgesamt 36 Fälle chronischer Uveitiden 8 sichere Tuberkulosen, was etwa 17% entsprechen würde. Dies ist aber ein zu hoher Wert; denn die in den Tabellen zusammengestellten Fälle stellen nur eine Auswahl aus einer Totalzahl von 76 Uveitiden dar, welche im Verlaufe von 2 Jahren nach den besprochenen Kriterien untersucht wurden. Bezogen auf diesen Wert finden wir also nicht ganz 8% Tuberkulosen.

Die Augentuberkulose des Menschen scheint also eine relativ seltene, aber schwere und zu Rezidiven und Komplikationen neigende Erkrankung zu sein.

Kombination der Hämagglutination mit dem Coombs-Test.

Ergänzend möchten wir hier anführen, daß wir, wie schon Hall (1951) und Meynell (1952) versucht haben, die Empfindlichkeit der Hämagglutination namentlich im Hinblick auf die Kammerwasseruntersuchungen mit Hilfe des Coombs-Testes (1945) zu steigern.

Es ist nämlich möglich, daß die bei der Hämagglutination beteiligten Immunkörper zum Teil wenigstens sog. inkomplette Antikörper sind. Sie werden zwar an die sensibilisierten Erythrocyten gebunden, bringen diese aber nicht mehr zur Aggglutination, da offenbar die Bindungen zu schwach sind. Durch Hinzufügen von Antihumanglobulinserum des Kaninchens kann man die an der Oberflächeder Erythrocyten gebildete Kette verlängern und dadurch die Agglutination herbeiführen.

Es gelingt die Empfindlichkeit der Hämagglutination wesentlich zu steigern, indem in positiven Fällen der Titer viel höher geht. Man kann daher mit größeren Verdünnungen arbeiten, was natürlich für die Kammerwasseruntersuchungen ein großer Vorteil ist. Relativ geringere Antikörpermengen können nachgewiesen werden, als dies mit der gewöhnlichen Hämagglutination der Fall ist. Hingegen

verschiebt sich natürlich die Relation zwischen Serum und Kammerwassertiter in sich nicht, beide Werte gehen einfach parallel nach oben. Es wäre also für unsere Kammerwasseruntersuchungen die Methode der Wahl, wenn sie nicht 2 schwerwiegende Nachteile hätte. Der Untersuchungsgang wird stark verlängert und kompliziert durch die Tatsache, daß die sensibilisierten Erythrocyten nach dem Kontakt mit dem Serum oder Kammerwasser dreimal gut gewaschen und wieder zentrifugiert werden müssen, damit alle überschüssigen γ-Globuline, die nicht an die Erythrocyten gebunden wurden, entfernt werden. Denn sonst binden sich die Antikörper des Coombs-Serums ganz einfach mit den überschüssigen Globulinen und es kommt nicht zur Agglutination. Außerdem ist die Methode

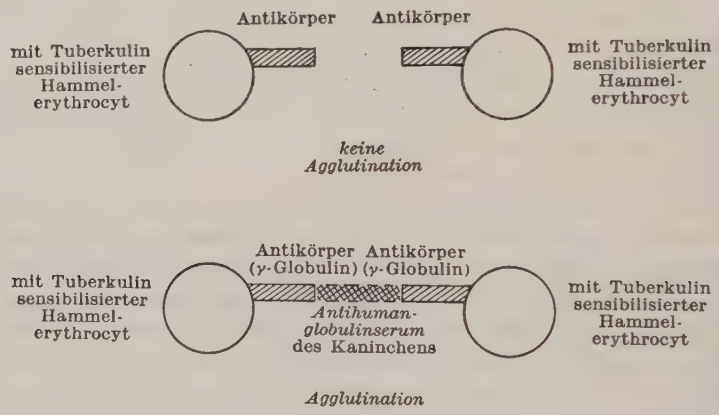

Abb. 1.

unbequem, weil die Ablesung der eintretenden Agglutination innerhalb einer bestimmten Zeit von höchstens 10 min erfolgen sollte. Läßt man nämlich längere Zeit, bis zu mehreren Stunden, verstreichen, so tritt allmählich überall eine mehr oder weniger starke Agglutination ein, so daß dann die Beurteilung sehr schwer wird. Größere Reihenuntersuchungen sind daher nicht möglich, da man nicht alle Proben gleichzeitig ablesen kann. Die folgende Tabelle soll einige so untersuchte Fälle zeigen.

Tabelle 7.

Name	Hämagglutinationstiter		HA + Coombs-Test		Sollwert für HA + Coombs-Test
	Serum	Kammerwasser	Serum	Kammerwasser	
Martha W.	neg.	neg.	1:20	1:20	1:6
Louis E.	1:10	neg.	1:640	1:160	1:64[1]
Rosette G.	neg.	neg.	1:80	1:5	1:5
Erwin H.	1:20	neg.	1:160	1:40	1:45
Aloisia L.	1:40	neg.	1:640	1:10	1:20
Mina B.	1:40	neg.	1:640	1:10	1:13

[1] Den Patient Louis E. konnten wir leider aus äußeren Gründen nicht mehr weiter verfolgen. Das klinische Bild entsprach am ehesten demjenigen einer Uveitis bei Boeck.

Wir können also ohne Zweifel geringere Antikörpermengen oder inkomplette Antikörper mit Hilfe des Coombs-Testes erfassen. Aber die Methode ist zu zeitraubend und nicht sicher objektiv beurteilbar, so daß wir sie nicht als Routineuntersuchung verwenden möchten.

Agglutinations-Lysis-Reaktion auf Leptospiren in menschlichem Kammerwasser.

Wie bereits erwähnt, scheint die Leptospirose in der Umgebung Berns sehr selten zu sein, so daß wir erst kürzlich Gelegenheit hatten, einen Fall von Leptospirenuveitis am Menschen zu beobachten[1], trotzdem wir seit Jahren systematisch danach suchen. Wir möchten diesen Fall hier nur kurz erwähnen, ohne auf die Einzelheiten weiter einzutreten, und vor allem auch ohne hier noch einmal auf die umfangreiche Literatur zu sprechen zu kommen.

Kammerwasseruntersuchungen auf Antikörper haben seinerzeit schon Gsell, Rehsteiner und Verrey (1946) und später Doret und Röhm (1951) durchgeführt, wobei allerdings die effektiven Endtiter infolge technischer Schwierigkeiten nicht ermittelt werden konnten. Immerhin wurde die Anwesenheit von Agglutininen festgestellt. Uns interessierte natürlich vor allem, ob sich bei der natürlichen Infektion des Menschen mit Leptospiren im Falle einer Erkrankung an Uveitis auch ein Titerunterschied, wenn vielleicht auch nur ein relativer, zwischen Kammerwasser und Serum nachweisen läßt.

Unser Patient, ein 23jähriger Metzger, erkrankte im Mai-Juni 1953 an einer Meningitis serosa. Die Serumuntersuchung ergab am 22. 5. 53 folgende Titer: L. Pomona 1:800, L. Sejrö 1:600 und Weil 1:200, am 7. 7. 1953: L. Pomona 1:400, L. Sejrö 1:400, und Weil 1:200. Es handelte sich also um eine Pomona-Infektion mit typischer Mitagglutination auf L. Sejrö, wie man sie erfahrungsgemäß immer sieht. Am 30. 10. 53, nach einer längeren Periode äußerlichen Wohlbefindens, kam der Patient mit einer akuten Iritis und heftigen Schmerzen wieder zum Arzt. Es fand sich das Bild einer fibrinösen Iritis, am zweiten Tag mit Hypopyon, mit diffuser Hyperämie der Iris aber noch ohne Glaskörpertrübungen. Die neuerliche Blutuntersuchung ergab nun folgendes: Agglutination positiv auf L. Sejrö 1:200, Weil 1:100 und neu positiv auf Mitis 1:800. Hingegen negativ auf L. Pomona. Im Kammerwasser fanden sich folgende Titer: L. Sejrö 1:10, Weil 1:20 und Mitis 1:80 und außerdem ein positiver Titer von 1:40 auf L. Pomona.

Wie können wir diese Resultate interpretieren? Nach klinischen und bakteriologischen Befunden handelte es sich im Mai um eine typische Schweinehüterkrankheit, verursacht durch L. Pomona. Es ist möglich, daß der Patient inzwischen eine neuerliche Infektion mit L. Mitis erlitten hat und deshalb jetzt auch Antikörper gegen diesen Typ zeigt. Die im Kammerwasser nachzuweisenden Agglutinine gegen L. Sejrö,

[1] Wir möchten an dieser Stelle Herrn Dr. Della Casa in Burgdorf für die freundliche Überlassung des Falles herzlich danken.

Weil und Mitis entsprechen recht genau ihren Sollwerten, indem die elektrophoretische Auswertung von Kammerwasser und Serum eine Verhältniszahl von 9 ergab, d.h. im Serum ist 9mal mehr γ-Globulin vorhanden als im Kammerwasser. Diese unspezifischen Mitagglutinationen (auf deren komplexe Natur näher einzutreten sich hier verbietet) spielen also in diesem Falle die Rolle von Indicatoren, sie geben uns an, wie hoch der Titer im Kammerwasser sein soll, verglichen mit denjenigen im Serum, ähnlich, wie wir das in unserem Doppelimmunisierungsversuch am Pferde mit den Schweinerotlaufbacillen experimentell erreicht hatten.

Der nur im Kammerwasser nachzuweisende positive Titer auf L. Pomona von 1:40 besagt nun nichts anderes, als daß in der Uvea offenbar Leptospiren vom Typ Pomona vorhanden sind und Anlaß zu Antikörperbildung geben, daß es sich also tatsächlich um eine Leptospiren-Uveitis, verursacht durch L. pomona handelt, und daß diese Uveitis als Spätfolge der im Mai durchgemachten Meningitis aufzufassen ist. Wir finden also auch beim Menschen, wie bei den Pferden eine lokale Antikörperbildung bei Leptospireninfektion. Daß der Titer im Serum negativ ausgefallen ist, können wir so erklären, daß er in den üblichen Verdünnungen von 1:50 bis 1:100[1] logischerweise nicht mehr nachzuweisen ist, da die vom Auge durch das Kammerwasser an das Blut abgegebene Antikörpermenge (bei einem Titer von 1:40) höchstens einen Titer von 1:1 erwarten ließe. Unsere auf Grund der Pferdeversuche, der experimentellen Kaninchentuberkulose und der klinischen Ergebnisse bei der Augentuberkulose des Menschen erhobene Forderung der lokalen Antikörperbildung scheint sich also auch bei der Leptospiren-Uveitis des Menschen zu bestätigen.

Streptokokken.

Wir haben gesehen, daß sich mit Hilfe der Hämagglutination nach Middlebrook und Dubos weniger als 10% aller Uveitiden als tuberkulöse Erkrankungen erfassen lassen. Bei den übrigen 90% können wir im heutigen Stand der Dinge also nur sagen, daß es höchstwahrscheinlich keine Tuberkulosen sind. Immerhin lassen sich innerhalb dieser Gruppe doch wieder eine größere Zahl ätiologisch einigermaßen sicher abgrenzen, so die Boeckschen Erkrankungen, dann die luetischen und leptospirenbedingten Iritiden, nicht zuletzt auch die diabetischen und gonorrhoischen Affektionen, wobei wir uns allerdings in all diesen Fällen immer auf Allgemeinreaktionen stützen. An dieser Stelle möchten wir auch auf die von uns schon früher beschriebene besondere Form der chronischen Uveitis bei Bronchiektasien (Witmer 1952c) hinweisen.

[1] Die Serumuntersuchungen werden routinenmäßig immer in diesen Verdünnungen durchgeführt, da ja nur Titer über 1:200 als signifikant zu betrachten sind.

Diese Fälle sind wenig zahlreich und werden immer wieder monatelang als Tuberkulosen behandelt, wobei meist kostbare Zeit und vor allem die noch kostbarere Funktion des Auges verlorengeht, da diese Uveitiden fast regelmäßig mit Sekundärglaukom einhergehen. Immer wieder macht man hier die Erfahrung, daß es die Aufgabe des Augenarztes ist, den Laryngologen und den Röntgenologen mit aller Bestimmtheit zu veranlassen, eine Bronchoskopie und Bronchographie durchzuführen, die dann meist zur Diagnose führt. Aber übrig bleiben noch eine beträchtliche Zahl von Uveitiden, die wir in den großen Sammeltopf der rheumatischen oder herdinfektiösen Erkrankungen werfen müssen. Hier liegt nun die Hauptschwierigkeit darin, daß Fokalherde und Rheuma sicher durch eine Vielzahl von Erregern bedingt sein können. Nur in seltenen Fällen wird es gelingen, gerade den betreffenden Erreger zu finden und zu isolieren. Sehr bemerkenswerte Arbeit in dieser Richtung hat vor allem Woods (1950) geleistet, indem er mit 61 verschiedenen Streptokokkenstämmen die Hautsensibilität seiner Patienten prüfte (für Arzt und Patient eine große Geduldsprobe!) und dabei recht gute Resultate zeitigte. Unseres Erachtens genügt es aber auch hier nicht, nur die Hautsensibilität gegenüber Erregern aus Herdinfektmaterial zu prüfen, wenn dies auch oft die einzige Möglichkeit ist. Im Grunde genommen tut man ja damit nichts anderes als mit der Tuberkulinreaktion. Sogar eine Herdreaktion kann hier Ausdruck einer unspezifischen Reizung sein. Wir glauben, daß man auch in diesen Fällen versuchen sollte, lokale Antikörper nachzuweisen. Seit Jahren wird zum Beispiel bei Rheumakranken mit mehr oder weniger Erfolg der Antistreptolysintiter bestimmt. Taams (1952) und Leopold (1954) konnten positive Streptolysintiter bei Patienten mit Iritis, Keratitis und Skleritis

Tabelle 8. *Agglutination der mit anhämolytischem Streptokokkenextrakt von Pat. 1 sensibilisierten Erythrocyten.*

	Sera	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	Kontrolle
1.	Normales Kaninchenserum	+	+	—	—	—	—	—	—	—
2.	Serum eines leptospirenkranken Pferdes . .	++	+	+	+	+	—	—	—	—
3.	Serum eines Pat. mit Chorioiditis juxtapapillaris.	++	+	+	—	—	—	—	—	—
4.	Serum eines Pat. mit akuter Iritis	++	++	+	+	—	—	—	—	—
5.	Serum eines mit Strept. A. immunisierten Kaninchens	+++	+++	++	+	+	+	+	—	—
6.	Serum eines mit Strept. A. immunisierten Esels	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	—

erheben. Unsere Versuche einer Hämagglutination mit Extrakten aus Streptokokken stehn noch ganz in den Anfängen, so daß wir hier nur einige Hinweise geben möchten. Es ist bekannt, daß man auch mit Extrakten aus Streptokokken der Gruppe A Hammelerythrocyten sensibilisieren und diese mit antikörperhaltigem Serum zur Agglutination bringen kann (Kirby W. 1951). Am besten eignet sich hiezu der Formamideextrakt nach Fuller (1928). Die Agglutination kann noch verstärkt werden wenn man die Erythrocyten vor der Sensibilisierung nach dem Vorschlag von Boyden (1951) mit verdünnter Gerbsäure behandelt. Die Tabelle 8 soll einige Beispiele zeigen.

Wir sehen am Beispiel der beiden letzten Fälle, daß hier der Titer doch wesentlich höher geht als bei den anderen Seren. Bei der weiten Verbreitung der Streptokokken ist von vorneherein anzunehmen, daß sehr viele Individuen mehr oder weniger der entsprechenden Antikörper besitzen. Wir haben Extrakte hergestellt aus Erregern (vergrünende Streptokokken, Pneumococcus und anhämolytische Streptokokken), die wir bei Patienten mit akuter Iritis aus den Tonsillen oder den Nebenhöhlen züchten konnten. Es hat sich gezeigt, daß sich im Serum dieser Patienten recht hohe Agglutinationstiter nachweisen lassen, aber auch Kontrollpatienten weisen beträchtliche Titer auf. Erst ein größeres Material würde uns hier wahrscheinlich die Grenzwerte ergeben. Für die Kammerwasseruntersuchungen besteht eine Hauptschwierigkeit darin, daß es mindestens 14 Tage dauert, bis man die Erreger gezüchtet und die Extrakte hergestellt hat. In der Zwischenzeit ist aber meist die akute Iritis unter antiphlogistischer Therapie längst abgeklungen. Wir müssen also unsere Methodik noch weiter verbessern, bevor wir hier mehr aussagen können, glauben aber, daß der gezeigte Weg jedenfalls eine Möglichkeit zur weiteren ätiologischen Abgrenzung der Uveitiden darstellt.

Die letzte Tabelle zeigt einige Werte von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen.

Tabelle 9. *Agglutinationen der mit anhämolytischem Streptokokkenextrakt von Pat. 1 sensibilisierten Erythrocyten.*

		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	Kontrolle
1.	Subakute Iritis, eitrige Tonsillitis	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	—	–
2.	Streptokokkensepsis . .	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	–
3.	Chronische Uveitis, Rheuma	+++	+++	++	+	–	–	—	–	–

Therapeutische Überlegungen.

Wenn wir im Rahmen dieser Arbeit noch kurz auf die Behandlungsmöglichkeiten der Uveitis zu sprechen kommen, so geschieht dies vor allem

deshalb, weil wir ja kaum mit so großem Aufwand nach der genauen Ätiologie der Uveitis forschen würden, wenn wir uns davon nicht einen direkten Nutzen für unser therapeutisches Vorgehen versprechen würden. Außerdem bleiben bei der Uveitis Therapie und ätiologische Diagnostik nach wie vor so eng verbunden, daß wir sie oft kaum trennen können, denn wie oft schließen wir nicht aus dem Erfolg oder Mißerfolg unserer mehr oder weniger spezifischen Behandlung vielleicht unbewußt wieder auf die Ursache des Leidens. Über die symptomatische, lokale Therapie möchten wir keine Worte verlieren.

In den Fällen, wo wir der Auffassung sind, daß es sich um eine infektbedingte Erkrankung handelt, lassen wir wenn irgend möglich aus dem Herdmaterial die Erreger züchten. Eine Resistenzprüfung der verschiedenen Antibiotica gibt uns dann Auskunft, welches Mittel wir neben der symptomatischen Therapie mit der größten Aussicht auf Erfolg verwenden sollen. Gleichzeitig lassen wir immer auch, nach vorheriger Prüfung der Hautsensibilität, eine Autovaccine anfertigen und führen mit dieser eine desensibilisierende Behandlung über mehrere Wochen durch.

In den Fällen, wo wir eine Tuberkulose annehmen müssen, führen wir von vorneherein eine möglichst kombinierte antibiotische Behandlung durch, da so die Gefahr einer Resistenzbildung weniger groß ist. Wir geben allgemein entweder PAS und INH oder Streptomycin und INH, und zusätzlich lokal meist Streptomycin als subconjunctivale Injektionen, eventuell auch mit Cortison. Denn erfahrungsgemäß darf man Cortison bei Augentuberkulosen ruhig lokal verabreichen, wenn man daneben eine massive allgemeine antibiotische Therapie durchführt.

Bei infektbedingten und tuberkulösen Uveitiden wirken Irgapyrin und Butazolidin günstig, namentlich bei exsudativen Formen. Sie sollen außerdem die Ausscheidung der Antibiotica etwas vermindern, so daß man durch diese Kombination eine Erhöhung des Blutspiegels erreichen kann.

Schlußfolgerungen.

Nach einem Überblick über das Schrifttum der chronischen Uveitis müssen wir feststellen, daß es eine ätiologische Diagnose der Uveitis bis heute nicht gibt.

Im Gegensatz zu den moderneren Auffassungen der komplexen nervösen und hormonalen Zusammenhänge im Sinne der Neuralpathologie von Speransky und Ricker, sind wir nach wie vor der Ansicht, daß bei einer Entzündung eine Antigen-Antikörperreaktion vorliegt und daß deshalb auch bei der Uveitis Antigene und Antikörper eine Rolle spielen müssen.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, einige dieser Antikörper nachzuweisen.

An Hand von umfangreichen Untersuchungen an Pferden mit Leptospirenuveitis und an Kaninchen mit experimenteller Augentuberkulose können wir zeigen, daß es bei lokaler Infektion im Auge dort selbst zu Antikörperbildung kommt. Diese Antikörper lassen sich bei der Leptospirose durch die Agglutination-Lysisreaktion und bei der Tuberkulose durch die Hämagglutination nach Middlebrook-Dubos nachweisen. Man kann zeigen, daß in den günstigen Fällen der isolierten Infektion am Auge der Agglutinationstiter im Kammerwasser absolut höher ist als im Serum. Besteht neben dem okulären Herd noch ein anderer antikörperbildender Focus, so ist der im Kammerwasser zu erhebende Titer nur relativ höher als im Serum, d. h. er ist höher als er sein sollte, bezogen auf den elektrophoretisch gemessenen γ-Globulingehalt.

Die Ergebnisse der Tierversuche lassen sich übertragen auf die menschliche Uveitis, wenn auch hier die Verhältnisse nicht so klar liegen. Es gelingt in einer kleinen Zahl von chronisch-granulomatösen Uveitiden, im Kammerwasser relativ hohe Hämagglutinationstiter nachzuweisen, woraus die Diagnose auf Tuberkulose mit Sicherheit gestellt werden kann. Auf der anderen Seite spricht alles dafür, daß ein großer Prozentsatz von granulierenden Uveitiden nicht tuberkulöser Natur ist, wobei vor allem dem Herdinfekt eine bedeutende Rolle zuerkannt wird. Es werden Mittel und Wege gezeigt, wie man auch hier zum Antikörpernachweise gelangen kann.

Die Möglichkeiten der spezischen oder gerichteten Therapie werden kurz gestreift.

Sozusagen als Nebenbefund ergibt die Elektrophorese des entzündlichen Kammerwassers am Menschen, aber auch am Pferd und Kaninchen, daß die prozentuale Verteilung der Proteinfraktionen offenbar in erster Linie abhängig ist von der Porengröße in der Blutkammerwasserschranke. Bei schwerer entzündlicher Schädigung ist das Elektropherogramm des Kammerwassers praktisch identisch mit demjenigen des Serums, bei mehr vasculärer Störung hingegen erfolgt eine Verschiebung im Kammerwasser zugunsten der kleinmolekularen Albumine auf Kosten der großmolekularen Globuline.

Literatur.

Arbeiten, die hier nicht aufgeführt sind, finden sich in den Literaturverzeichnissen der früher erschienenen ersten und zweiten Mitteilung.

Boyden, St. V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera. J. of Exper. Med. **93**, 107—120 (1951). — Coombs, R. R. A., A. E. Mourant and P. R. Race: A new test for detection of weak and „incomplete" Rh agglutinins. Brit. J. Exper.

Path. **26**, 255—265 (1945). — Fuller, A. T.: The formamide method for the extraction of polysaccharides from hemolytic streptococci. Brit. J. Exper. Path. **19**, 130—139 (1938). — Gernez-Rieux, Ch.: Les réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée dans la tuberculose. Fortschr. Tbk.forsch. **5**, 66—151 (1953). — Hall, W. H.: Hemagglutination and hemolysis for erythrocytes sensitized with tuberculin in pulmonary tuberculosis. J. Clin. Invest. **30**, 1542—1546 (1951). — Kirby, W.: Hemagglutination-reaction in streptococcal infections and acute rheumatic fever. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **78**, 517—522 (1951). — Meynell, G. G.: A sensitive modification of the Middlebrook-Dubos hemagglutination test. J. of Path. **64**, 647—649 (1952). — Witmer, R.: Erfahrungen mit dem Sero-Test auf Tuberkulose nach Middlebrook und Dubos. Ophthalmologica (Basel) **123**, 329—334 (1952b). — Uveitis chronica bei Bronchiektasien. Ophthalmologica (Basel) **123**, 252—253 (1952c). — Beitrag zur Haemagglutination nach Middlebrook und Dubos mit besonderer Berücksichtigung der Augentuberkulose. Schweiz. med. Wschr. **1952**d, 449.

Dr. R. H. Witmer, Bern, Elfenauweg 35.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 374—394 (1955).

Aus der Augenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek in Hamburg
(Chefarzt: Prof. Dr. Karl Mylius).

Untersuchungen über die Bedeutung der Arteriosklerose bei Foveaprozessen.

Von

K. Mylius und H. Stark.

Mit 1 Textabbildung.

Einen ursächlichen Faktor der Atherosklerose sieht man neuerdings in einer Störung des Lipoidstoffwechsels. Daß in den atherosklerotischen Gefäßwänden in der Regel fetthaltige Substanzen nachweisbar sind, ist ein sicherer Bestandteil unseres Wissens. Fast ebensoalt wie die Kenntnis um die morphologischen Veränderungen bei der Atherosklerose ist die Vermutung, daß diese eingelagerten Fettsubstanzen aus dem strömenden Blut stammen. Das Suchen nach besonderen Blutfetten, denen die atherosklerotischen Veränderungen zur Last zu legen sind, hat zahlreiche Bestimmungsmethoden ins Leben gerufen. Unter anderem konnte bei Kranken mit sicherer Atherosklerose im Durchschnitt eine deutliche Erhöhung des Cholesterinspiegels nachgewiesen werden.

Wir kommen aber dem Problem dieses Gefäßleidens durch rein quantitative Bestimmungen des Blutfettgehaltes nicht näher, sondern erst das Aufdecken von Störungen im Feinbau der Lipoidmoleküle und deren komplizierte Bindungsverhältnisse zu den Bluteiweißkörpern, also die Registrierung von Verschiebungen qualitativer Art im Lipoproteinspektrum, ergeben tieferdringende pathogenetische Vorstellungen.

Diese Erkenntnis verdanken wir Gofmann, dem es gelang, auf physikalischem Wege, mit Hilfe von Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge, eine besondere Gruppe von Lipoproteinen zu klassifizieren. Diese S_f 12—20 Lipoproteine, die sich auf Grund ihrer Molekülgröße durch eine bestimmte Flotationsgeschwindigkeit im Schwerefeld der Ultrazentrifuge (ausgedrückt in S_f-Svedberg-Einheiten) auszeichnen, kommen nach Gofmann in signifikanter Weise bei Atherosklerosekranken, wie auch bei tierexperimenteller Fütterungsatherosklerose, vermehrt vor. Dem vermehrten Auftreten dieser Lipoproteinmakromoleküle kommt nach Gofmann eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Atheroskleroseerkrankung zu.

Eine gewisse Abrundung erfährt unser Bild durch Evans, der die alte Anschauung von Anitschkow aufgriff, daß im Bereich der Gefäßwände ein ständiger Filtrationsprozeß stattfindet. Werden nun gewisse

atherogene Lipoproteinmoleküle in die Gefäßwand vom strömenden Blut her eingeschleust, so bleiben sie auf Grund ihrer Molekülgröße im Intimabereich haften und bereiten so nach Evans den Boden für das Angehen der Gefäßsklerose vor. Einen entscheidenden Beitrag lieferten Kroetz und Fischer mit ihrer kürzlich veröffentlichten Methode: papierelektrophoretische Bestimmungen des Lipoproteinspektrums. Mit diesem relativ einfachen Verfahren konnten sie an einem größeren Krankengut die Beziehungen zwischen dem klinischen Bild der fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose und dem gestörten Blutlipoproteinstoffwechsel deutlich machen. Es bleibt das Verdienst von Kroetz und Fischer, mit dieser Methode dem Kliniker die Möglichkeiten zu einer exakten Atheroskleroseforschung gegeben zu haben.

Nun die Frage der Atherosklerosebehandlung. Hier verfügen wir bereits über gewisse Grundlagen. Hahn konnte 1943 zeigen, daß dem Heparin eine Klärwirkung auf lipämisches Hundeserum zukommt. Aber erst Gofmann schlug 1950 die noch fehlende Brücke zur Atherosklerosefrage, indem er nachweisen konnte, daß Heparin bei Atherosklerosekranken die S_f 12—20 Lipoproteine in Richtung kleinerer Moleküle abbaut. Gofmann und seine Schule stellten die These auf, daß die Ursache der Atherosklerose in einem Mangel an Heparin zu suchen sei. Entscheidend ist, daß dem Heparin neben seiner anticoagulierenden Wirkung noch ein lipoidverdauender Effekt eigen ist.

Detaillierte Angaben über diesen Wirkungsmechanismus verdanken wir den Untersuchungen von Anfinsen: keine direkte Heparinwirkung auf die Lipoproteine, sondern erst die Verbindung des Heparins (als prosthetische Gruppe) mit einem Gewebsfaktor und einem Präcursor (Bluteiweißvorstufe) zu einem Klärfaktor (clearing factor), der sich wiederum mit einem weiteren im Serum vorhandenen Co-Protein vereinigt, bewirkt die Normalisierung des gestörten Lipoproteinspektrums.

Auch mit der Methode von Kroetz und Fischer läßt sich im papierelektrophoretischen Diagramm wenige Minuten nach einer Heparininjektion eine Konsolidierung der pathologischen Lipoproteinverteilung im strömenden Blut nachweisen. Therapeutische Erfahrungen mit Heparin bei Atheroskleroseerkrankungen liegen vor: Engelberg, Storti Remy, Gofmann, Kroetz und Fischer u. a. Diese Autoren behandelten Patienten mit drohendem Herzinfarkt bzw. längerer Infarktanamnese, mit peripheren Durchblutungsstörungen oder cerebralen Gefäßerkrankungen. Die Atherosklerosefrage rückt immer mehr in den Blickpunkt allgemeinen Interesses. Es handelt sich hier nicht um Veränderungen, die im Rahmen eines allgemein senilen Abbaues einzuordnen sind, sondern um eine Erkrankung sui generis. Die Amerikaner sprechen von der akuten fortschreitenden Atherosklerose und bringen damit zum Ausdruck, daß dieses Gefäßleiden Stadien der Gefahr einschließt.

Ein näheres Eingehen auf die sehr zahlreichen Arbeiten über die im Senium auftretenden Entartungen der Netzhautmitte würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die Atherosklerose wird von der Mehrheit der Autoren als einer der ursächlichen Faktoren in den Vordergrund gestellt. Die Vermutungen stützen sich auf ophthalmoskopisch und histologisch erhobene Befunde: mehr die Chorioidal- als die Retinagefäße weisen Veränderungen im Sinne der Sklerose auf. Aber das Verständnis um die Maculapathologie wird erst vollständiger, wenn wir die entwicklungsgeschichtlichen und anatomischen Besonderheiten der Netzhautmitte berücksichtigen. In phylogenetischer und ontogenetischer Hinsicht ist sie ein spät sich ausbildendes Organ: bei den Säugern findet sich eine Fovea centralis nur bei den Anthropoiden und echten Affen. Ferner lehrt die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges, daß die Ausbildung der Fovea erst einige Monate nach der Geburt abgeschlossen ist. Behr spricht hier von einer minderwertigen embryonalen Entwicklung der nervösen Bestandteile der Netzhautmitte, die das Zustandekommen der vielgestaltigen und in allen Lebensabschnitten auftretenden Maculaveränderungen erklärt.

Auch wissen wir, daß in Foveanähe keine vermehrte Gefäßaufzweigung vorliegt, die dem erhöhten Stoffwechselbedarf dieses Augenabschnittes entsprechen würde. So führt man die erhöhte Ödembereitschaft der Macula bei exsudativen Vorgängen auf die notwendige Steigerung der Durchlässigkeit der hier vorhandenen Gefäße zurück. Schließen wir noch den besonderen anatomischen Bau der Netzhautmitte in unsere Betrachtungen mit ein und stellen diesen Gegebenheiten die starke Leistungsanforderung an die Stelle des schärfsten Sehens gegenüber, so wird die eminente Vulnerabilität der Macula deutlich.

Die Atherosklerose ist ein ubiquitär auftretendes Gefäßleiden. Gewisse Eigenschaften sind bekannt: es werden vorwiegend zusammenhängende Gefäßabschnitte ergriffen, so daß man vom Befall regelrechter Gefäßprovinzen sprechen kann. Ferner lehrt uns eine alte klinische Erfahrung, daß die Atherosklerose Gefäßstrecken bevorzugt, die erhöhter Beanspruchung unterliegen: so z. B. sind es vor allem bestimmte Abschnitte der Kranzarterien des Herzens, der Aortenbogen, die Hirngefäße und unter anderen die Extremitätenarterien. Atherombildungen in diesen Gefäßbahnen ergeben dann die Symptomatik der fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose: drohender oder manifester Herzinfarkt, der cerebrale Gefäßverschluß oder schließlich die Beschwerden der peripheren Durchblutungsstörungen.

Am Augenhintergrund finden wir selten das ausgeprägte Bild der Atherosklerose. Zahlreiche Patienten mit sicheren Zeichen für eine fortschreitende, obliterierende Atherosklerose wurden uns vom Internisten

vorgestellt. Wir fanden nur in vereinzelten Fällen sklerotische Gefäßveränderungen am Augenhintergrund. So sehen wir wieder die Eigenart dieses Gefäßleidens, nur bestimmte Gefäßprovinzen zu befallen. Die bei diesen Untersuchungen gewonnenen Eindrücke sind einer späteren Arbeit vorbehalten.

Wir haben uns nun dem Problem der Maculaerkrankungen zugewandt, bei denen wir neben anderen örtlichen Faktoren atherosklerotische Einflüsse vermuten. Unsere Annahme wurde durch blutchemische Untersuchungsergebnisse (papierelektrophoretische Bestimmung des Lipoproteinspektrums nach Kroetz und Fischer) bestätigt: bei Patienten mit Entartungen der Netzhautmitte, wo wir andere ätiologische Momente wie traumatische, hereditäre oder entzündliche Faktoren ausschließen konnten, lag in der Regel eine signifikante Erhöhung der β-Lipoproteine im Serum vor, also eine Verschiebung des Lipoproteinspektrums, wie sie nach Kroetz und Fischer für eine fortschreitende, obliterierende Atherosklerose bezeichnend ist. Gezielte Anamnese und subtile allgemeine Untersuchung förderten bei diesen Patienten noch weitere Zeichen dieses Gefäßleidens zutage. Wir gelangten so zu der Überzeugung, daß es sich bei diesen Foveaaffektionen um eine Ausdrucksform der fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose handelt.

Eine gewisse Enttäuschung brachte uns die Tatsache, daß die übrigen Fundusabschnitte nur sehr selten Veränderungen im Sinne der Gefäßsklerose aufwiesen. Und dann waren es nur umschriebene Bezirke von peripapillärer Aderhautsklerose oder vermehrte Schlängelung der foveanahen Gefäßäste, die bei der rein ophthalmoskopischen Untersuchung Hinweise für die ätiologische Rolle der Atherosklerose bei diesen Foveaaffektionen geben konnten. Erinnern wir uns jedoch der Erfahrung, daß es vorwiegend Gefäßstrecken mit erhöhter Leistungsanforderung sind, die für das Angehen der obliterierenden Gefäßsklerose prädisponiert sind, so stoßen wir zwangsläufig auf die Netzhautmitte: die Stelle des schärfsten Sehens ist auf Grund ihrer besonderen entwicklungsgeschichtlichen und morphologischen Eigenarten durch eine erhöhte Vulnerabilität gekennzeichnet.

Können bei einer Spiegelung des Augenhintergrundes keine Sklerosezeichen im Bereich des Zentralarteriensystems gefunden werden, so ist nichts über den Zustand der Aderhautgefäße, vor allem der Choriocapillaris des hinteren Augenpoles ausgesagt. Bei dem Versuch, pathogenetische Vorstellungen über atherosklerotisch bedingte Foveaprozesse zu erlangen, muß dieser Gefäßprovinz, der Choriocapillaris nahe der Netzhautmitte, erhöhte Beachtung geschenkt werden. Es liegt der Verdacht nahe, in diesem Gefäßbereich den ersten Ansatzpunkt einer Manifestierung der fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose am Auge zu erblicken.

Überhaupt bedarf es einer Differenzierung des retinalen und des chorioidalen Gefäßsystems. Von Thiel wurden die strömungsmechanischen Verhältnisse der Hauptstämme der Zentralarterie mit denen der Aorta gleichgesetzt. Dagegen haben wir es im Bereich der Chorioidea mit einem blutschwammartigen Gefäßgerüst zu tun, wo völlig andere Gesetze vorliegen. Vor allem ist hier eine sehr langsame Strömung zu vermuten, die bei Vorliegen stärkerer Veränderungen im Feinbau der Fettmoleküle ein Angehen der Atherosklerose begünstigt.

Halten wir an diesem pathogenetischen Entwurf fest, so können wir ähnliche Verhältnisse bei der Retinopathia eklamptica studieren. Einer von uns konnte schon vor vielen Jahren auf Grund seiner klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen ausgedehnte Fettinfiltrationen im Bereich der Chorioidalgefäße, besonders in Nähe des hinteren Augenpoles, und der strukturlosen Häute — an erster Stelle der Lamina vitrea der Chorioidea — nachweisen. Dagegen war das retinale Gefäßsystem keinen histologisch nachweisbaren Alterationen unterworfen. Die blutchemischen Untersuchungen bei unseren Patientinnen mit eklamptischen Gefäßprozessen ergaben krankhafte Verschiebungen im Lipoproteinspektrum ähnlich denen der Atherosklerosekranken. Wir müssen uns daher vorstellen, daß es in Fällen von fortschreitender Atherosklerose zu ähnlichen Gefäßveränderungen der Aderhaut kommt.

Bei dem Zustandekommen der atherosklerotisch bedingten Foveaprozesse nimmt die Lamina vitrea der Chorioidea eine gewichtige Stellung ein. Behr fand bei scheibenförmigen Foveaprozessen ausgedehnte Veränderungen dieser Grenzmembran: Verlust der Elastinfärbung, Homogenisierung, Verdickung und Neubildung von elastischen Fasergeweben in der Pigmentepithelschwarte. Behr sah in diesen typischen Veränderungen die letzte anatomische Ursache der Erkrankung. Er führte noch keine Fettfärbungen durch.

Kommt es im Verlaufe einer fortschreitenden Atherosklerose zu einer Schädigung der elektiven Funktion der Lamina vitrea, so ist der Weg freigegeben für den Durchtritt von tief gelegenen Blutungen, die von der so empfindlichen, genmäßig erkrankungsbereiten Fovea ihren Tribut fordern: die Reaktion erfolgt zunächst in Form von mehr ödematösen Veränderungen, es kommt zur Ausbildung der verschiedengestaltigen Foveaprozesse.

Gestützt auf unsere Vorstellungen über die Ätiologie und Pathogenese dieser Foveaaffektionen haben wir nun begonnen, die Klärwirkung des Heparins[1] auf den gestörten Lipoidstoffwechsel der fortschreitenden Atherosklerose therapeutisch anzuwenden. In einer Reihe von Fällen von noch nicht zu alten Foveaprozessen vermochten wir auffallende

[1] Wir verwandten das Präparat „Thrombophob" der Nordmarkwerke Uetersen.

Besserungen zu beobachten, die diesem Krankheitsbild sonst nicht eigen sind. Es erübrigt sich der Hinweis, daß bei dieser Behandlungsmethode eine Unmenge von völlig neuen Gesichtspunkten auftaucht, die sich schwerlich in diese vorläufige Mitteilung einordnen lassen.

Wir möchten nun die Krankengeschichten unserer Beobachtungsfälle folgen lassen[1].

Fall 1. Frau Tr., 67 Jahre.

Anamnese. Außer einer Gelbsucht und einer Nasenpolypenoperation in der Jugend keine Besonderheiten. Keine Beschwerden, keine Sehstörungen. Anläßlich einer Brillenverordnung wurden vom Augenarzt Herde im Foveagebiet festgestellt. Klinikeinweisung.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 4/15, +2,0 4/4, +5,0 Nd. I; links 4/50, +2,0 4/10, +5,0 Nd. VI m. M. — Vordere Augenabschnitte unauffällig. Fundi: Papillen o. B., Gefäße zeigen verbreiterte Reflexe, Kaliberschwankungen, zum Teil erheblichen Grades, vermehrte Schlängelung der foveanahen Gefäße, dabei keine Kreuzungsphänomene. Netzhautperipherie ohne Besonderheiten. — Netzhautmitte rechts: schmutziggrau-braune Netzhautfarbe, paramaculär bei 4 Uhr ein kleiner rundlicher Bezirk, mit einem Pigmentsaum umgeben, der durch Fehlen des Pigments gekennzeichnet ist und Einblick in sklerotisch veränderte Aderhautgefäße freigibt. Das Foveagebiet wird durch intensive Pigmentverwerfungen eingenommen, zwischen denen zahlreiche feinste, gelbliche Herdchen eingelagert sind. Links: die bei der rechten Fovea beschriebenen Veränderungen noch deutlicher ausgeprägt. Hinzu treten einige hellweißliche, etwas kompaktere Herde, die sich auch in der weiteren Nachbarschaft der Fovea nachweisen lassen. Unter diesen fällt ein längliches barrierenartiges Gebilde auf, das temporal der Macula liegt. Paramaculär, nasal, 3 winzige, kommaförmige Sanguinationen, in deren Nähe ein rundlicher, grauweißlicher, leicht verwaschener Herd gelegen ist. Beiderseits keine Circinataveränderungen.

Sonstige Untersuchungsbefunde. Internist: hypertonisch-sklerotisches Herzleiden, Linkserweiterung des Herzens mit relativer Mitralinsuffizienz. Keine manifeste Herzschwäche. RR 180/100 mm Hg. Röntgenthorax: Linksbetontes Herz mit elongierter Aorta. Vaginal-Smear: hochgradiger Oestrogenmangel. Gesamtlipoide 0,99%, Lipoidphosphor 8,2 mg-%, Cholesterin 159 mg-%, Cholesterinester 105 mg-%. Sonstige Routineuntersuchungen o. B. Papierelektrophoretische Bestimmung des Lipoproteinspektrums nach Kroetz und Fischer ergibt Erhöhung der β-Lipoide auf 77%.

Verlauf. Behandlung mit Heparin, täglich 100 mg intravenös, insgesamt 27 Injektionen. — 9. Tag: Foveanaher Ödemherd links zeigt angedeutete Pflastersteinbildung. — 13. Tag: Visus links 4/20, Nd. IX. Paramaculäre Blutungen links sind resorbiert, jedoch stärkerer Schleier über der Fovea. — 20. Tag: Fundus links: Schleier verschwunden, schärfere Netzhautzeichnung, Ödemherd verkleinert. — 27. Tag: Visus links +2,0 4/10, +5,0 Nd. VI m. M. Fundus links: Scharfe Netzhautzeichnung, Ödemherd verschwunden. Heparin ab. Entlassung aus der Klinik. — Ambulante Kontrollen: 14 Tage später: Visus rechts +1,25 4/4, +4,0 Nd. I; links +2,25 4/10, +5,0 Nd. II e. B. Fundus: rechts unverändert, links Auftreten von Circinataveränderungen. 21 Tage später: Visus idem. Weitere

[1] Für die Ausführung und Auswertung zahlreicher Lipoproteinpherogramme und eingehende internistische Untersuchung unserer Patienten danken wir Herrn Dr. F. W. Fischer von der I. Medizinischen Klinik unseres Krankenhauses (Chefarzt: Prof. Dr. Chr. Kroetz).

Vermehrung der Circinataherde links. Weitere ambulante Untersuchungen ergaben keine neuen Gesichtspunkte.

Kurze Diskussion. Die Allgemeinuntersuchung ergibt weitere Zeichen der Atherosklerose. Auffallend der hochgradige Oestrogenmangel. Sonstige Routineuntersuchungen sowie quantitative Blutfettbestimmungen ergeben keine Besonderheiten. Signifikante Erhöhung der β-Lipoproteine.

Die scharf paramaculär gelegenen Herdbildungen sprechen für eine stärkere Läsion der linken Fovea. Daher auch keine Visusverbesserung. Unter Heparintherapie werden paramaculäre Punktblutungen sowie ein Ödemherd resorbiert. Vorübergehendes Netzhautödem (13.—20. Tag). Nach 6 Wochen Auftreten von Circinataherden. Die zentral gelegenen Vernarbungen bleiben unbeeinflußt.

Fall 2. Herr B., 74 Jahre.

Anamnese. Als Kind häufig Mandelentzündungen, mit etwa 20 Jahren Quecksilberbehandlung wegen Lues, sonst immer gesund gewesen. Jetzt seit 2 Jahren Sehverschlechterung links, in den letzten Monaten auch rechts. Keine Metamorphopsien.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 4/5, $+1{,}0 = \text{cyl.} + 0{,}5$ A. 180^0 4/4, $+3{,}0 = \text{cyl.}\ldots$ Nd. I; links 4/50, $+1{,}50 = \text{cyl.} + 1{,}0$ A. 180^0 4/15, $+5{,}0 = \text{cyl.}\ldots$ Nd. IX. Vordere Abschnitte: Zeichen einer abgelaufenen Iridocyclitis rechts, einer Cataracta senilis incipiens beiderseits, sonst regelrecht. — Fundi: Papillen links mehr als rechts abgeblaßt, sonst regelrecht. Gefäße: Venen gut und unterschiedlich gefüllt, Arterien mit deutlichen Kaliberunregelmäßigkeiten, einige Kreuzungszeichen, eine oberhalb der linken Fovea befindliche Arteriole fällt durch stärkere Kaliberschwankungen auf. Netzhautmitte rechts: schmutziggrau-braune Verfärbung der Netzhaut, Pigmentverwerfungen, feinste gelblichweiße Herdchen. Links: zartes Netzhautödem, unscharfe Netzhautzeichnung, sonst Befund wie rechts, jedoch wesentlich intensiver.

Sonstige Befunde. Internist: sklerotisches Herzleiden ohne manifeste Herzschwäche, RR 145/80 mm Hg. EKG: deutliche Hypoxämiezeichen. Wa.R. $\varnothing$. Sonstige Routineuntersuchungen normal. Vor der Heparinbehandlung trat eine flüchtige Bewußtseinsstörung auf, die als cerebrale Durchblutungsstörung aufgefaßt wurde. Keine neurologischen Ausfälle danach. Lipoidspektrum: 78% β-Lipoproteine.

Verlauf. Behandlung mit 13 Heparininjektionen, 100 mg pro die. 7. Tag: deutliche Abnahme des Ödems, Netzhautzeichnung wird schärfer. — 13. Tag: Visus rechts 4/5, $\text{cyl.} + 0{,}5$ A. 180^0 4/4, $+3{,}0 = \text{cyl.}\ldots$ Nd. I; links 4/25, $\text{cyl.} + 1{,}0$ A. 180^0 4/7 p., $+3{,}0 = \text{cyl.}\ldots$ Nd. II. Funduskontrolle: Maculaödem verschwunden.

Kurze Diskussion. Noch relativ frischer Prozeß. Unter Heparin verschwindet Ödemschicht, Visusverbesserung. Auffallend — wie bei Fall Nr. 1 — die Abnahme der Hyperopie.

Fall 3. Frau K., 65 Jahre.

Anamnese. Vor 8 Monaten Verzerrtsehen, Gegenstände sind verschoben. Nach vorübergehender Besserung jetzt Verschlechterung. Sonst keine Besonderheiten.

Aufnahmebefund. Visus: Rechts 4/35, $+3{,}0$ 4/4, $+7{,}0$ Nd. I; links 4/20, $+2{,}75$ 4/8 p., $+6{,}0$ Nd. III m. M. Im Bereich der Netzhautmitte, links ausgeprägter als rechts, intensive Pigmentverwerfungen und tief eingelagerte sklerotische Drusenherdchen. Netzhautfarbe schmutziggrau-braun. Dicht oberhalb der linken Fovea, diese mit einbeziehend, Ödemherde. Übrige Augenabschnitte dem Alter entsprechend regelrecht.

Sonstige Untersuchungen. Röntgenthorax: vermehrt aufgebogene und schattendichte Aorta, sonstige Routineuntersuchungen unauffällig. β-Lipoproteine 78%.

Verlauf. Heparintherapie, täglich 100 mg, Behandlungsdauer 15 Tage. Visus links gebessert auf 4/4 p., Nd. I m. M. bei einer Hyperopie von 2,50 dptr. Foveanahe Ödemherde resorbiert, scharfe Netzhautzeichnung, subjektive Besserung.

Kurze Diskussion. Frühstadium eines Foveaprozesses, ähnlicher Verlauf wie Nr. 2.

Fall 4. Frau Dr., 68 Jahre.

Anamnese. Seit 4 Jahren Ruhe- und Bewegungsstenokardien, leichte Beinödeme. Ophthalmoskopisch: seit 10 Tagen Verzerrtsehen und Sehverschlechterung auf dem linken Auge. Sonst keine Besonderheiten.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 4/4 p., Nd. I (Myopie von 1,25 Dptr.); links 4/25 p., —1,50 (sten) 4/8, + 2,0 Nd. III. Foveabefund rechts: charakteristische Verfärbung, Pigmentanomalien, zahlreiche Drusenbildungen. Die linke Fovea wird durch einen rundlichen Ödemherd verdeckt, der relativ gut abgegrenzt ist und von einem Gürtel schmaler Randblutungen umgeben ist. Durchmesser dieses Herdes etwa $^3/_4$—1 P.D. Retinagefäße zeigen vermehrte Schlängelung, verbreiterte Reflexe und deutliche Kaliberschwankungen. Keine Kreuzungszeichen. Sonst regelrechter Augenbefund.

Sonstige Untersuchungsergebnisse. Ruhe- und Bewegungsstenokardien, sklerotisches Herzleiden, Blutdruck 150/90 mm Hg, Oestrogenmangel, sonst o. B. β-Lipoproteine 74%.

Verlauf. Der Klinikaufenthalt dieser Patientin fällt in die Zeit unserer ersten Behandlungsversuche mit Heparin. Vorherige Applikation von feuchten Verbänden, Styptobion, Evion und Perprotasin waren frustane Bemühungen. Nach einem Thrombocidstoß (5 Tage täglich 2mal 2 cm³ intravenös) Verschlechterung: Verbreiterung der Randblutungen, Visus auf c.C. 4/15, Nd II (linkes Auge) herabgesetzt. Nach einer 10tägigen Behandlungspause Beginn mit Heparin (Thrombophob), 45 Injektionen, 100 mg pro die.

11. Tag: Visus links 4/8 p., Nd. I m. M. — 25. Tag: Weitere Visusverbesserung auf 4/4 p., Nd. I m. M. Fundus: Der rundliche Ödemherd über der linken Fovea hat an Prominenz verloren, seine oberflächlichen Partien zeigen pflastersteinartige, cystische Veränderungen, der Gürtel von Randblutungen hat sich verschmälert, temporal oben ist es zu einer Aufhellung der Ödemscheibe gekommen. Dort schimmern jetzt tiefliegende Blutungen durch, die mit den Randsanguinationen im festen Zusammenhang stehen. — 29. Tag: Subjektiv: anfangs rundliche Trübungswolke hat sich bis auf einen Rest (links oben neben dem Zentrum) aufgehellt. Stattdessen bemerke sie ein Spinngewebe, das für sie völlig neu sei. Allgemeinbefinden auch gebessert, keine Stenokardien mehr. — 33. Tag: Der Foveaherd links hat weiter an Umfang abgenommen. Jetzt Aufhellung der Ödemscheibe temporal und temporal unten. Überall schimmert eine tiefgelegene Blutung durch. Jetzt wird es augenscheinlich, daß es sich um eine kompakte Blutung handelt, die von einer deckelartig aufliegenden Ödemscheibe verdeckt wurde, und deren Randpartien zunächst als „Randblutungen" angesprochen wurden. — 45. Tag: Fundus keine Veränderungen. Visus links 4/8, Nd. I m. M. Behandlungsabschluß.

Kurze Diskussion. Tiefliegende Foveablutung mit exsudativer Reaktion. Unter Thrombocid Verschlechterung. Unter Heparintherapie deutliche Resorption der ödematösen Veränderungen. Dabei wird die Struktur dieses Prozesses deutlich: die „Randblutungen" sind periphere Abschnitte einer kompakten, einheitlichen, tiefgelegenen Foveablutung. Diese wurde von einem deckelartig aufliegenden, ödematösen Gebilde verdeckt.

Fall 5. Herr Du., 70 Jahre.

Anamnese. Seit 3 Jahren Druck- und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Niemals schwerer Herzanfall. Anstrengungsdyspnoe. Zehn Wochen vor Klinik-

aufnahme Verzerrtsehen auf dem linken Auge, es trat eine dunkle Trübungswolke in der Mitte des Blickfeldes auf. Bisher vergebliche ambulante Behandlung.

Aufnahmebefund. Visus: Rechts 4/4 p., Gl.b.n., +3,50 Nd. I; links 4/35 bis 4/25 p., Gl.b.n., +3,50 Nd. IX. Vordere Augenabschnitte dem Alter entsprechend regelrecht (Arcus senilis, Alterskernrelief der Linsen). Fundi: Papillen o. B. Peripapillär Bezirke von Aderhautsklerose beiderseits. Gefäßsystem zeigt verbreiterte Reflexe, vermehrte Schlängelung, deutliche Kaliberschwankungen, einige Kreuzungsphänomene. Intermediärzone und Peripherie der Netzhaut ohne krankhaften Befund. — Netzhautmitte: rechts schmutziggrau-braune Farbe, intensive Pigmentverwerfungen mit einigen eingestreuten Drusenbildungen, zartes schleierartiges Netzhautödem. Links: Die Fovea wird durch einen rundlichen, etwa $1^1/_2$ P.D. im Durchmesser betragenden, leicht prominenten, ödematösen, bläulichgrau verfärbten Herd eingenommen. Im Zentrum schimmert eine tiefe kompakte Blutung durch.

Sonstige Befunde. Internist: beginnende feuchte Linksinsuffizienz und präcordiale Oppressionen bei hypertonisch-sklerotischem Herzleiden. RR 200/100 mm Hg. Nach EKG dringend Verdacht auf alten Hinterwandinfarkt, deutliche Hypoxämiezeichen. Röntgenthorax: Aorta vermehrt aufgebogen, Stauungserguß im rechten Phrenicocostalwinkel. Sonstige Routineuntersuchungen außer Zahnherden o. B. β-Lipoproteine 74%.

Verlauf. Behandlung mit 51 Heparininjektionen, täglich 100 mg pro die. — 4. Tag: schon Besserung. Die schleierartige Ödemschicht rechts resorbiert sich. Der Ödemherd links verliert an Prominenz, vor allem in den zentralen Partien. Diese werden transparenter, man erkennt jetzt, daß es sich um dicht beeinander liegende Blutungen handelt. — 13. Tag: weitere Verkleinerung des Foveaherdes links. — 19. Tag: Visus links c.C. 4/10, Nd. III. — 23. Tag: Visus links c.C. 4/5 p., Nd. II. — 32. Tag: Visus links c.C. 4/4 p., Nd. II. — Fundus: Die über dem linken Blutungsherd gelegenen ödematösen Veränderungen haben sich bis auf ein ringartiges Gebilde resorbiert. Verkleinerung der tiefen Blutungen. Man hat jetzt den Eindruck, daß diese Blutungen ähnlich dicht beieinander liegenden Quadersteinen angeordnet sind. Die sehr schmalen Räume zwischen diesen Blutungsherden werden durch eine eigenartige grauweißliche Masse — vergleichbar mit einer „Kittsubstanz" — ausgefüllt. Somit entsteht das Bild eines einheitlichen, kompakten Blutungsherdes. — Subjektiv: dunkle Trübungsscheibe fast verschwunden, erhebliche Aufhellung vor dem linken Auge. Gegenstände noch verzerrt und verschroben. — 43. Tag: heute neu eine kleine streifige frische Blutung temporal oberhalb der Fovea. — Visus links 4/10, Nd. II. — 49. Tag: die parafoveale Blutung weitgehend resorbiert, Visus 4/10, Nd. II. — 51. Tag: Funktionskontrollen und Spiegelbefund unverändert, Behandlungsabschluß.

Kurze Diskussion. Auch hier noch andere klinische Zeichen der fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose. Beschwerdesyndrom seit 3 Jahren. — Ophthalmologisch: tiefe Foveablutung mit exsudativer Reaktion. Auf Heparin sprechen die ödematösen Veränderungen als erste an. Eigenartige Struktur dieser Blutung wird deutlich. Merkbare Besserung des Sehvermögens. Das Stagnieren des Heilverlaufes nach 35 Behandlungstagen muß beachtet werden. Auch dürfte die winzige Blutung in Foveanähe von Interesse sein, die scheinbar unbeirrt unserer Therapie auftritt und sich wieder resorbiert. Retinales Gefäßsystem ohne stärkere Sklerosezeichen.

Fall 6. Herr P., 65 Jahre.

Anamnese. Seit längerer Zeit Wadenkrämpfe und Kältegefühl in den Beinen. Vor 3 Monaten Sehverschlechterung rechts. Sonst keine Besonderheiten.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 4/20, Gl.b.n., +3,50 Nd. VIII; links 4/4, + Gl. abgel., +3,50 Nd. I. — Vordere Augenabschnitte unauffällig. — Fundi: Papillen regelrecht. Gefäße zeigen ausgeprägte Kaliberschwankungen, verbreiterte Reflexe, einige Kreuzungsphänomene. Peripherie o. B. — Netzhautmitte: die rechte Fovea von einem Ödemherd eingenommen. Die emporgehobene Netzhaut weist zahlreiche, dichtstehende Faltenbildungen auf, die strahlenförmig angeordnet sind. Man hat bei diesem relativ umfangreichen Foveaprozeß, in dessen unterer Circumferenz eine flächige, tiefliegende Blutung durchschimmert, den Eindruck eines Schrumpfungsvorganges: eine feine Membran scheint alles zusammenzuziehen. Auffallend die Veränderungen im Bereich der foveanahen Netzhautgefäße: Der untere Ast der Arteria temporalis superior zeigt in Höhe der Fovea umschriebene Aufhebung seines Gefäßlumens. In unmittelbarer Nähe dieses Obliterationsereignisses feinste strichförmige Blutungen und ein rundlicher Ödemherd. Eine sich daran anschließende U-förmige Schleifenbildung ist ein weiteres Charakteristikum dieses Gefäßastes. Ähnliche Alterationen zeigt eine von temporal unten sich in das Maculagebiet hineinschiebende Arteriole: auch hier Obliteration mit Begleitödem und Blutungen. — Fovea links: Pigmentverwerfungen, sklerotische Herdchen.

Sonstige Befunde. Arterielle Durchblutungsstörungen in den unteren Extremitäten (fehlende Fußpulse, Herabsetzung der Hauttemperatur), im EKG Hypoxämiezeichen. Lipoproteine 71,5%.

Verlauf. Heparinbehandlung, täglich 100 mg, 27 Tage. — Visusangaben blieben unverändert. Ebenfalls blieben die proliferativen Veränderungen unbeeinflußt. Interessant war die Beobachtung, daß im Bereich der obliterierten Gefäßstrecken die Begleitödeme sich resorbierten und das Gefäß für den Blutstrom wieder durchgängig wurde (21. Tag).

Kurze Diskussion. Tiefliegende Foveablutung mit proliferativer Reaktion. Das retinale Gefäßsystem ist von diesem Gefäßprozeß mitergriffen. Obliterierte Gefäße werden unter Heparin wieder durchgängig. Therapieresistenz der proliferativen Veränderungen.

Knapp 3 Monate später kam dieser Patient mit dem Bilde einer Retraktionsamotio mit oranahen Rißbildungen in der Netzhaut auf dem rechten Auge zur Aufnahme. Wir riegelten mit perforierenden Diathermiekoagulationen die Netzhautrisse ab. Dabei Durchführung einer Bulbusverkürzung. Postoperativ legte sich die Netzhaut an. Patient konnte geheilt entlassen werden.

Fall 7. Herr Schl., 70 Jahre.

Anamnese. Keine besonderen Erkrankungen bisher. Jetzt seit 2 Monaten Sehverschlechterung links, schwarzer Schleier vor dem Auge. Ferner treten beim Gehen, etwa nach 300 m krampfartige Wadenschmerzen auf, die nach kurzem Ausruhen wieder verschwinden. Kurzluftigkeit beim Treppensteigen.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 2/50, Gl.b.n., s.C. Nd. XII; links 4/50 bis 4/35 p., Gl.b.n., +4,0 Nd. VIII. — Narbentrübungen nach abgeheiltem Hornhautgeschwür rechts, sonst vordere Augenabschnitte unauffällig. — Fundi: Papillen regelrecht. Gefäße: vermehrte Venenfüllung, Kaliberschwankungen, verbreiterte Reflexe, keine Kreuzungsphänomene. Rechts ausgedehnte peripapilläre myopische Dehnungsatrophie der Aderhaut, die sich ins Foveagebiet hineinschiebt. Sonst zeigt die Netzhautperipherie auf beiden Augen keine Besonderheiten. — Netzhautmitte links: tiefliegende Maculablutung, die darüberliegende Netzhaut ist ampullenartig emporgehoben. In unmittelbarer Nähe dichtstehende Drusenbildungen mit Pigmentverschiebungen.

Sonstige Ergebnisse. Periphere Durchblutungsstörungen mit Claudicatio intermittens-Beschwerden, Blutdruck 145/90 mm Hg. Sonst Routineuntersuchungen unauffällig. β-Lipoproteine 83%.

Verlauf. 45 Heparininjektionen, täglich 100 mg. — 6. Tag: Fundus links: Abgrenzen des zunächst unscharfen Blutungsherdes durch Resorption der darüberliegenden zarten ödematösen Trübungsschicht. — 42. Tag: die tiefliegende Foveablutung deutlich resorbiert, jetzt nur noch als kleiner, ovulärer, relativ scharf begrenzter Herd nachweisbar. Die ampullenförmig emporgehobene Netzhaut hat sich mit dem umgebenden Nachbargewebe nivelliert. Sehvermögen blieb unverändert. Klinikentlassung.

Etwa 4 Monate später erneute Klinikaufnahme. Seit 6 Wochen erhebliche Sehverschlechterung links. Visus jetzt Handbewegungen dicht vor dem Auge, sichere Lichtlokalisation. Am rechten Augenhintergrund unveränderte Verhältnisse, während die Netzhautmitte links durch einen großen, scheibenförmigen, gelblich-grauen, unscharf begrenzten Herd eingenommen wird. Dieses Gebilde zeigt erhebliche Prominenz, besitzt etwa 2 P.D. Umfang und schiebt sich nahe an die Papille heran.

Sofortige Heparinbehandlung. — 8. Tag: erhebliche subjektive Besserung. Visus auf 0,5/35 gebessert. Fundus: Der Herd verliert an Unschärfe. Neu: unterhalb des Prozesses zahlreiche feinste scharf begrenzte, gelblich-weiße, gruppenförmig angeordnete Herdchen, die besonders gefäßnahe lokalisiert sind. — 16. Tag: Visus 0,3/10 p., s.C. Nd. XII m. M. — Fundus links: die Prominenz des Herdes hat weiterhin abgenommen. Im Zentrum schimmern dunkel-bläuliche Partien durch (tiefe Foveablutung?). Heparin jetzt nur noch 3mal wöchentlich. — 21. Tag: Heilungsverlauf stagniert. Keine Veränderungen. Nur die Ablagerungsherde unterhalb des Foveaprozesses haben an Dichte und Ausdehnung zugenommen. — 40. Tag: Visus verschlechtert auf Fingerzählen in 20 cm. Feinste Gefäßneubildungen in der Mitte des scheibenförmigen Prozesses.

Kurze Diskussion. Hier ein längerer Krankheitsverlauf: zunächst tiefliegende Foveablutung mit starker ödematöser Reaktion, die zu einer „ampullenförmigen" Emporhebung des Netzhautgewebes führt. Während des ersten Klinikaufenthaltes weitgehender Rückgang dieser Veränderungen unter Heparin. Keine Visusverbesserung. Wir müssen eine erhebliche Schädigung der nervösen Zellelemente der Netzhautmitte vermuten. Nach einem relativ kurzen Zeitraum Auftreten eines Rezidivs in Form der von Kuhnt-Junius beschriebenen, scheibenförmigen Maculaentartung. In der zweiten Behandlungsphase nach anfänglicher Besserung Übergang ins proliferative Stadium.

Von Interesse ist die Beobachtung, daß es bei einem Kuhnt-Junius-Prozeß unter Heparin zum Auftreten von feinsten Ablagerungsherdchen in der Foveaumgebung kommt, eine Veränderung, auf die wir noch bei den nächstfolgenden Patienten zurückkommen.

Fall 8. Herr Schm., 80 Jahre.

Anamnese. Entropiumleiden seit 1948. Jetzt seit vielen Jahren Stenokardien, Anstrengungsdyspnoe, Kältegefühl in den Armen und Beinen. Kommt zur Entropiumoperation.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 4/10 p., sten. 4/8, +4,0 Nd. II; links 4/35, Gl.b.n., +4,0 Nd. X. — Entropium spasticum beiderseits, sonst vordere Augenabschnitte dem Alter entsprechend regelrecht. — Fundi: Papillen regelrecht. Gefäßsystem zeigt Kaliberunregelmäßigkeiten, verbreiterte Reflexe, geschlängelten Verlauf, vor allem der foveanahen Gefäße, keine Kreuzungsphänomene. Peripherie sonst o. B. — Netzhautmitte rechts: Pigmentverschiebungen mit zahlreichen Drusenherdchen. — Links: Foveagebiet von einem großen, scheibenförmigen

scharf begrenzten, nicht prominenten, weißlich-gelb verfärbten Herd eingenommen, der nasal oben Randpigmentationen aufweist. Einige feinste kommaförmige Blutungen in unmittelbarer Nachbarschaft des Herdes.

Verlauf. Nach operativer Korrektion der Lidstellung Behandlungsversuch mit Heparin, täglich 100 mg, 22 Tage. Während des Klinikaufenthaltes und auch bei ambulanten Nachkontrollen konnten keine Veränderungen der Sehschärfe und des Foveabefundes festgestellt werden.

Ergebnisse allgemeiner Untersuchungen. Präkordiale Oppressionen und Zeichen der feuchten Linksinsuffizienz bei hypertonisch-sklerotischen Herzleiden. Blutdruckwerte von 220/110 mm Hg. Durchblutungsstörungen in den unteren Extremitäten (fehlende Fußpulse, herabgesetzte Hauttemperatur). β-Lipoproteine 73,0%.

Kurze Diskussion. Alter vernarbter Prozeß, der sich völlig therapieresistent verhält.

Fall 9. Herr Qu., 70 Jahre.

Anamnese. Außer einer Prostataoperation und einer Gelbsucht keine Besonderheiten. Vier Monate vor Klinikaufnahme plötzlicher Schleier vor dem rechten Auge, Metamorphopsien.

Aufnahmebefund. Visus: rechts 4/35 p., Nd. X; links 4/4, Nd. I bei einer Hyperopie von rechts 2,25 Dptr., links 1,25 Dptr. — Vordere Augenabschnitte regelrecht. — Fundi: Papillen, Gefäße und Netzhautperipherie unauffällig. — Die rechte Fovea wird von einem scheibenförmigen, leicht prominenten, ödematösen, leicht unscharfen Gebilde eingenommen. Die Umgebung zeigt dichte Pigmentumlagerungen und eingestreute Drusenbildungen. Nasal oberhalb, in der Foveaperipherie, 2 Circinataherde. — Am linken hinteren Augenpol Pigmentanomalien und Drusenherdchen.

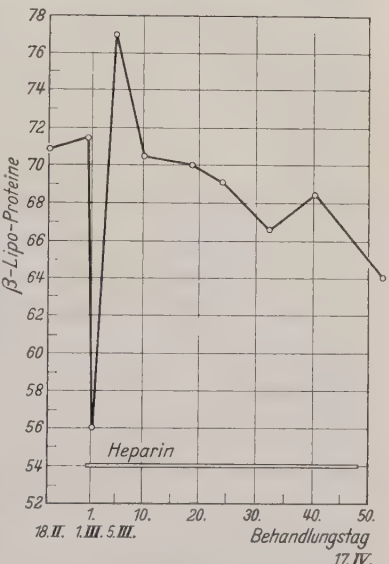

Abb. 1. Heparinbehandlung eines atherosklerotisch bedingten Foveaprozesses. Verhalten der β-Lipoprotein-Fraktion (Fall Nr. 9).

Sonstige Ergebnisse. Feuchte Linksschwäche bei hypertonisch-sklerotischen Herzleiden. RR 175/75 mm Hg. β-Lipoproteine 71,0%.

Verlauf. 48 Behandlungstage mit Heparin (100 mg pro die). — 5. Tag: drei kleine Punktblutungen neu in der Foveaperipherie temporal unten. — 17. Tag: Durch Resorption oberflächlichster Ödemschichten zeigt die Foveascheibe jetzt eine Oberfläche von pflastersteinartiger Beschaffenheit. Visus idem. Subjektiv: Aufhellung. — 24. Tag: Die Prominenz der Scheibe nimmt besonders im Zentrum ab. — 29. Tag: Der scheibenförmige Foveaprozeß „löst sich auf". Deutliche Aufhellung von unten nasal her. Hier wird die scheibenförmige Kontur aufgehoben, da der nasal untere Quadrant zur Peripherie hin „zerfließt". Diese „Zerfließungstendenz" — dargestellt durch wenig transparente, leicht erhabene Ödemmassen — findet ihren Halt in winzigen, gelblich-weißen, scharf begrenzten Herdchen, die gruppenförmig angeordnet sind und zum Teil miteinander konfluieren. Diese Herde sind neu hinzugetreten und haben sich an einem Ort etabliert, wo wir normalerweise die Circinataveränderungen antreffen. Diese neuen Herdbildungen weisen alle Eigentümlichkeiten der unter dem Krankheitsbilde „Retinitis circinata" bekannten Veränderungen auf. — 35. Tag: Auflösungstendenz bleibt bestehen.

Jetzt Zerfließen des Prozesses auch nach unten und unten temporal. Die zentralen Partien weisen jetzt eine hellrötliche Verfärbung auf. Die Circinataveränderungen verdichten sich und nehmen an Umfang und Ausdehnung zu. Visus bisher unverändert. Subjektiv: Gegenstände werden vor allem in der Ferne schärfer und verlieren ihre Verzerrung. Die dichte zentral gelegene Trübungswolke nicht mehr vorhanden. — 39. Tag: Von der Scheibe ist nicht mehr viel vorhanden, da die gesamte untere Circumferenz des Foveaprozesses nacheinander (im Uhrzeigersinn) von dieser Zerfließungstendenz erfaßt wurde. Heute hat man den Eindruck des Stagnierens im Heilverlauf. — 48. Tag: keine wesentlichen Änderungen. Abschluß der Behandlung.

Kurze Diskussion. Hier scheibenförmiger, etwas älterer Prozeß. Tiefliegende Blutungen werden nicht deutlich. Sehr eindrucksvoll die Zerfließungstendenz. Circinataherde tauchen dort auf, wohin dieses Zerfließen gerichtet ist. Keine Besserung der Funktionen.

Fall 10. Herr R., 73 Jahre.

Anamnese. Außer einer Armamputation immer gesund gewesen, keine Besonderheiten. Acht Tage vor der Klinikeinweisung plötzlich Schatten vor dem linken Auge bemerkt.

Aufnahmebefund. Visus: rechts +1,50 4/4, +4,75 Nd. I; links 1/35 m. M., Gl.b.n., keine Nieden. — Vordere Augenabschnitte unauffällig. — Fundi: Papillen, Gefäße und Netzhautperipherie regelrecht. Peripapilläre Aderhautsklerose beiderseits. — Netzhautmitte rechts: Unschärfe der Netzhautzeichnung, schmutziggraubraune Verfärbung, Pigmentverwerfungen, sklerotische Drusenherdchen. — Netzhautmitte links wird durch scheibenförmigen, leicht prominenten Herd eingenommen, der deutliche Unschärfe aufweist. Farbe ist grau-gelblich. Keine Randblutungen, keine Circinataveränderungen.

Sonstige Ergebnisse. Andere klinische Zeichen für eine fortschreitende, obliterierende Gefäßsklerose lassen sich nicht fassen. β-Lipoide auf 72,5% erhöht.

Verlauf. Folgendes Behandlungsschema hier: zunächst 13 Tage täglich 100 mg Heparin, dann 5 Tage Pause, anschließend noch 5 Behandlungstage. — 7. Tag: deutliche subjektive Besserung, Sehen in der Ferne schärfer, Aufhellung der Trübungswolke. Visus idem. — 13. Tag: Visus rechts +1,75(!) 4/4 p., +5,0 Nd. 1 m. M.; links +1,75 3/50—3/25 p., +5,0 Nd. XI. — Fundus: rechts zartes Maculaödem neu. — Links: Seit 5 Tagen feinste Punktblutungen in der Foveaperipherie temporal unten. Diese Sanguinationen haben die Richtung eines jetzt beginnenden Zerfließungsvorganges angegeben. Zwischen 5 und $^1/_2$7 Uhr in der Foveaperipherie Aufschießen von Circinataherdchen. Heparin ab. — 19. Tag: Visus rechts +1,50 4/4 fl., +4,75 Nd. I; links 3/25, Nd. XI. — Rechts jetzt scharfe Netzhautzeichnung, Ödem verschwunden. Der zerfließende Prozeß links wird transparenter. Scheibenkontur aufgehoben. Die gesamte untere Circumferenz vom Zerfließungsvorgang ergriffen. — 23. Tag: Patient drängt aus familiären Gründen auf Entlassung. Behandlungsabschluß.

Kurze Diskussion. Scheibenförmiger Foveaprozeß (Kuhnt-Junius), der auch die bei Fall Nr. 9 beschriebenen Veränderungen unter Heparinapplikation zeigte. Visusverbesserung.

Fall 11. Frau C., 78 Jahre.

Anamnese. Nie ernstlich krank gewesen. Vor 1 Jahr auf beiden Augen Sehverschlechterung, sie sei in einer Augenklinik untersucht worden, aber mit dem Bescheid entlassen worden, daß dieses Augenleiden nicht zu behandeln sei.

Aufnahmebefund. Visus: rechts Fingerzählen in 30 cm, sichere Lichtlokalisation; links +3,0 4/50, +7,0 Nd. IX. — Veränderungen im Sinne eines beginnenden Altersstares beiderseits, sonst vordere Augenabschnitte unauffällig. —

Fundi: Papillen o. B. Arterien zeigen allgemeine Engstellung mit Kaliberunregelmäßigkeiten, sonst Gefäße unauffällig. Peripherie o. B. — Die Netzhautmitte rechts wird von einem großen, scheibenförmigen, prominenten Foveaherd eingenommen, dessen Ausdehnung etwa dem Kreis entspricht, wo für gewöhnlich Circinataherde zu finden sind. Dieses Gebilde gliedert sich in einen älteren, zart pigmentierten unteren Abschnitt, während die obere Hälfte — abgegrenzt durch eine bogenförmige Pigmentzone — etwas ödematöser und unscharf begrenzter erscheint. Im Bereich der Foveola ein rötlich schimmernder Bezirk (tiefliegende Blutung?). Über diesem umfangreichen Gebilde ein zarter Ödemschleier. Die das Foveagebiet umgreifenden Arterien sind von eichenblattähnlich konfigurierten Herdgruppen eingefaßt, die sich aus multiplen, feinsten, dichtstehenden, gelblichweißen Herdchen zusammensetzen. Ähnliche Herdchen umgürten in Form eines schmalen Kranzes den scheibenförmigen Foveaherd. Peripapillär Bezirke von Aderhautsklerose. Am linken hinteren Augenpol ähnlicher Befund: auch hier scheibenförmiger Foveaprozeß, der, was Ausdehnung betrifft, dem rechten nicht nachsteht.

Sonstige Befunde. Feuchte Linksschwäche bei sklerotischem Herzleiden. Im EKG diffuse Schwielenbildungen im Herzmuskel. β-Lipoproteinfraktion 88%.

Verlauf. Behandlung mit insgesamt 21 Heparininjektionen (100 mg pro die), wobei die ersten 15 Injektionen täglich appliziert wurden, die restlichen 6 Injektionen alle 2 Tage. 11. Tag: Die Zone der kranzartig angeordneten Randherde hat sich verbreitert. Von der Peripherie her Aufhellung in Form von keilförmigen Bezirken, die transparent sind und ausgelaugtes Netzhaut-Aderhautgewebe erkennen lassen. — 18. Tag: Visus rechts +3,0 2/35, +7,0 Nd. IX e.B.; links +2,75 4/8, +6,50 Nd. IV e.B. — Subjektiv: Die Patientin kann die im Krankenzimmer befindliche Wanduhr erkennen, was ihr bisher nicht möglich war. — 28. Tag: Visus rechts +3,0 2/25 p., +6,0 Nd. XI m. M.; links +2,75 4/8, +6,0 Nd. II e.B. — Fundus: Die Prominenz der Herde hat erheblich abgenommen. Im Zentrum schimmern dunkelblau-grau getönte Bezirke durch. Weitere Verbreiterung der Circinatazone. Klinikentlassung am 38. Behandlungstag.

Kurze Diskussion. Bei diesem umfangreichen, scheibenförmigen Prozeß bleibt die „Zerfließungstendenz" aus. Nach unseren bisherigen Erfahrungen sind derartige Veränderungen auch nicht zu erwarten, da sich der Prozeß bis zur „Circinatalinie" (s. weiter unten) bereits ausgedehnt hat. Bei den weniger umfangreichen Kuhnt-Junius-Prozessen bedeutet diese „Circinatalinie" ein deutliches Halt für derartige Zerfließungstendenzen.

Wenn wir hier Affektionen der Netzhautmitte unsere besondere Aufmerksamkeit zugewandt haben, so ist es bei dem in der Literatur herrschenden Wirrwar der Bezeichnungen nötig hervorzuheben, daß wir im folgenden die von dem sog. Wallreflex umgebene, leicht grubenförmige, etwas über papillengroße Vertiefung der Netzhautmitte als Fovea bezeichnen.

Diese zeichnet sich schon grob durch große Gefäßarmut und etwas dunklere Färbung anderen Stellen der Netzhaut gegenüber aus. Histologisch ist dieser Bezirk, dessen Zentrum völlig gefäßlos ist, obendrein ganz anders gebaut als die übrige Netzhaut. Wir finden nur dicht gedrängt stehende, schlanke Zapfen, die durch eine sehr große Zahl feinster Fasern mit den fast ausschließlich auswärts verlagerten Zapfenkörnern verbunden sind. Diese Fasern, die zuweilen fast parallel zur

Oberfläche der Netzhaut verlaufen, bilden so die als Henlesche Faserschicht bezeichnete feine Lamelle. Über diese Zapfenkörner geht der Weg zu den für jeden einzelnen Zapfen vorhandenen, sich verzweigenden Bipolaren und von dort weiter zentral.

Diese so differenzierte zentrale Partie der Netzhaut, deren Mitte (Foveola) sich durch einen Hohlspiegelreflex auszeichnet, ist eine lediglich beim Menschen und den anthropoiden Affen sicher nachgewiesene, phylogenetisch also spät entstandene Bildung. Hierauf ist vor allem in letzter Zeit von Friemann wieder hingewiesen worden, der unserer Ansicht nach mit vollem Recht einer Sonderstellung der zentralen Netzhautpartien beim Menschen eine große Bedeutung für das Zustandekommen isolierter Erkrankungen dieses Bezirkes zuerkennt, insofern er hieraus ein lokalisatorisch sich auswirkendes Prinzip ableitet.

Es ist ja ohne weiteres einleuchtend, daß, wenn die Entwicklung der Fovea eine Sonderstellung einnimmt, auch dieses Gebiet isolierten Störungen in seiner Entwicklung ausgesetzt sein kann, so daß eine genetische, in den einzelnen Fällen wohl verschiedene Schädigung, bei den meisten isolierten Erkrankungen dieses Bezirkes, vielleicht mit Ausnahme rein exogener Schäden (Trauma durch Verbrennung oder Kontusion) eine wichtige Rolle spielt.

Solche im Gen verankerte Krankheitsbereitschaft wird nun nicht immer genügen, um einen Krankheitsprozeß zu aktivieren, am häufigsten vielleicht noch bei der Heredodegeneration (Behr). In anderen Fällen müssen andere endogen wirkende Faktoren hinzukommen.

Hier hat man vor allem der Netzhautgefäßsklerose eine Bedeutung zuerkannt, und unsere jetzigen Untersuchungen versuchen, in dieser Frage etwas weiterzukommen. Es sollte also versucht werden, darüber Klarheit zu erhalten, inwieweit den im Senium auftretenden Entartungen der Netzhautmitte neben einer genmäßigen Krankheitsbereitschaft eine fortschreitende, obliterierende Atherosklerose als Ursache zugrunde liegt.

Bei gezielter Anamnese und subtiler Allgemeinuntersuchung lassen sich in der Regel anderweitige klinische Merkmale dieses Gefäßleidens nachweisen. Papierelektrophoretische Bestimmungen des Blutlipoproteinspektrums ergeben fast ausnahmslos bei Patienten mit diesem Augenleiden krankhafte Verschiebungen, wie sie nach Kroetz und Fischer für eine fortschreitende, obliterierende Atherosklerose bezeichnend sind.

Die Fülle von Einzelbeobachtungen erscheint beim ersten Anblick verwirrend und unübersichtlich. Bei näherem Eingehen zeigt es sich jedoch, daß diese Foveaprozesse gegenüber der Heparinapplikation gemeinsame Verlaufsformen aufweisen.

Kommt es im Bereich des hinteren Augenpoles zur Manifestation der obliterierenden Atherosklerose, so können nach unseren Erfahrungen 3 Verlaufsstadien unterschieden werden:

1. das Frühstadium,
2. das Stadium der tiefen kompakten Foveablutung,
3. die Ausbildung des scheibenförmigen Krankheitsbildes.

1. Das Frühstadium. Im Bereich der Netzhautmitte finden sich dichte Pigmentumlagerungen mit multiplen Drusenbildungen. Das Foveagebiet zeigt eine schmutzig-graubraune Verfärbung. Diesen Spiegelbefund müssen wir auf sklerotische Veränderungen der darunterliegenden Chorioidea, insbesonders der Choriocapillaris zurückführen. Der ungünstige Einfluß dieser sklerosierenden Vorgänge auf das Netzhautgewebe kann gelegentlich zu regelrechten Lochbildungen in Foveanähe führen (z. B. Befund bei Fall Nr. 1). Je nach Intensität der tief eingelagerten Drusenherdchen bedingen diese Pigmentanomalien ein bisweilen borkenähnliches Aussehen der befallenen Funduspartie.

In diesem Frühstadium kann es zu exsudativen Schüben kommen (z. B. Fall Nr. 1—3): ein schleierartiges Foveaödem breitet sich aus, oder wir stoßen auf parafoveal gelegene, umschriebene Ödemherde. Auch sind foveanahe, systemlos angeordnete, punkt- oder kommaförmige Blutungen nicht selten.

Wenn nicht bereits ältere, zentral gelegene Narben vorliegen, so trifft man auf eine Visusherabsetzung von nur mäßigem Grade. Eine geringe Hyperopie vervollständigt die Symptomatik.

Diese ödematösen Schübe sprechen gut auf Heparin an: es kommt zur Visusverbesserung, zum Verschwinden der Metamorphopsie und zur Abnahme der Hyperopie. Der Augenspiegelbefund ergibt nun eine scharfe Netzhautzeichnung, die ödematösen Veränderungen sind nicht mehr nachweisbar. Relativ kurze Behandlungszeit: 14—21 Tage.

Das *zweite Stadium* wird beherrscht durch das Auftreten einer kompakten tiefliegenden Foveablutung. Es ist hier zu einer gröberen Zerstörung der Lamina vitrea der Aderhaut gekommen. Bisweilen, wie z. B. bei unseren Fällen Nr. 6 und 7, kann diese Blutung so umfangreich sein, daß das darüberliegende Netzhautgewebe emporgehoben wird.

Die Reaktion der Fovea auf dieses zerstörende Ereignis ist relativ träge: es kommt zur Ausbildung von rundlichen ödematösen Gebilden, die diesen tiefsitzenden Blutungen deckelartig aufliegen und sie größtenteils unserem Einblick entziehen. Nur die bläulichgraue Verfärbung dieses Ödemdeckels läßt an einen tiefliegenden Blutungsherd denken. Ein direkter Einblick wird höchstens zu den peripheren Abschnitten dieser Blutung freigegeben, die dann als gürtelförmig angeordnete „Randblutungen" erscheinen. Dieses Krankheitsbild der Fovea besitzt etwa den Umfang eines Papillendiameters. In unmittelbarer Nähe

finden sich zuweilen dichte Pigmentverwerfungen und zahlreiche sklerotische Drusenherdchen, Merkmale des ersten Stadiums.

Bei einer jetzt einsetzenden Heparintherapie werden resorptive Vorgänge angeregt. Wir beobachten nun eine Verkleinerung, Verschmälerung und ein Transparentwerden des deckelförmigen, ödematösen Gebildes. Die Struktur der kompakten Blutung wird sichtbar. Die Sanguination selbst zeigt dabei nur mäßige Resorptionsneigung. In diese Phase fallen die Äußerungen der Patienten über eine Aufhellung vor dem kranken Auge, über ein Zerreißen der vormals dunklen Trübungswolke und dem Auftreten eines „Spinngewebes" vor dem Auge. Erwähnt werden müssen hier die auffallenden, wenn auch nur vorübergehenden Visusverbesserungen (im Fall Nr. 5 von 4/35 auf 4/4 p.). In diesem Stadium, dem Stadium der tiefen kompakten Foveablutung, kam es nur einmal zu einer mehr proliferativen Reaktion, die dann zur Ausbildung von strangartigen Falten der Netzhaut führte, wenngleich wir die sonst fast stets einsetzende Bindegewebsbildung nicht mehr gesehen haben (Beispiel Fall Nr. 6).

Das *dritte Stadium* umfaßt das Vollbild der von Kuhnt-Junius beschriebenen, scheibenförmigen Foveaprozesse. Nach Monaten, bisweilen nach Jahren, kann es nach Eintritt einer tiefliegenden kompakten Foveablutung zur Ausbildung dieses charakteristischen Krankheitsbildes kommen.

Wiederum stehen exsudative Vorgänge im Vordergrund, nur sind sie jetzt erheblich umfangreicher. Waren es im ersten Stadium nur ein zarter Ödemschleier oder umschriebene Ödemherde, konnten wir im Stadium der tiefliegenden Foveablutung relativ kleine, deckelförmig aufliegende ödematöse Gebilde beobachten, so kommt es jetzt zu einer massiven Anschoppung einer eigenartigen, undurchsichtigen Substanz im Foveagebiet, die zur scheibenförmigen Prominenz der darüberliegenden Netzhaut führt. Wir müssen annehmen, daß diese Graduierung der exsudativen Vorgänge ein gewisses Spiegelbild für die Ausdehnung der fortschreitenden Gefäßsklerose darstellt.

Bei diesem dritten Stadium können wir auch auf ein frisches, akutes Bild stoßen: die Scheibe wird durch ein zartes Begleitödem der Netzhaut unscharf begrenzt, während der Nachweis von zarten Randpigmentationen und eine Abnahme der Prominenz mehr für den Übergang ins Vernarbungsstadium sprechen. Die Ausbildung des scheibenförmigen Krankheitsbildes ist das Ergebnis einer langen, schubweise verlaufenden Erkrankung der Netzhautmitte. Wir müssen hier stets ausgedehnte Läsionen der nervösen Zellelemente annehmen.

Werden diese scheibenförmigen Prozesse einer Heparinapplikation unterzogen, so kommt es zu eindrucksvollen Verlaufsformen (Fall Nr. 7, 9, 10 und 11). Nach einem Zeitraum von einigen Tagen (im Behand-

lungsfall Nr. 10 der 13. Tag, bei Fall Nr. 9 der 29. Tag) macht sich eine Zerfließungstendenz bemerkbar. Die Scheibenkontur im Bereich eines unteren Quadranten des Prozesses wird aufgelöst, es ergießen sich ödematöse, wenig transparente Massen zur Peripherie. In dieser Phase deutliche Abnahme der Prominenz in den zentralen Partien.

Diese zentrifugal gerichtete Zerfließungstendenz findet ihren Halt in Höhe der „Circinatalinie". Unter dieser „Circinatalinie" möchten wir einen Kreis verstehen, der mit der Macula als Mittelpunkt diese mit einem Radius von etwa 2—3 Papillendiametern umspannt. Es ist das Gebiet, wo sich die unter der Bezeichnung „Retinitis circinata" beschriebenen Herdbildungen finden lassen. Und im Bereich dieser „Circinatalinie" kommt es während dieser Zerfließungsphase zum Auftreten von zunächst sehr kleinen, gelblich-weißen, scharf begrenzten Herdchen, die bald an Zahl, Ausdehnung und durch Konfluieren an Umfang zunehmen. Im weiteren Verlauf wird der nächstliegende Quadrant der Scheibe von diesem eigenartigen Geschehen ergriffen, wiederum ein Zerfließen zur Peripherie, Haltmachen an der „Circinatalinie" und einige Tage später bereits lassen sich auch hier Circinataherdchen nachweisen, die bald die gesamte untere Circumferenz der Foveaperipherie umgeben. In dieser Phase konnten die von den Patienten angegebenen Sehverbesserungen objektiviert werden.

Dieser „Circinatalinie" kommt für die Foveapathologie eine gewisse Bedeutung zu. Auch bei sehr umfangreichen Foveaprozessen wird diese Grenzlinie von den ödematösen Veränderungen streng beachtet und nicht überschritten. Die „Retinitis circinata" verliert somit ihre Stellung als selbständiges Krankheitsbild. Die „Circinata"-Veränderungen sind trotz ihres ophthalmoskopisch sehr eindrucksvollen Bildes nur Spuren und Folgeerscheinungen anderer Erkrankungen.

Wir müssen vermuten, daß es durch Heparin zu besseren Durchblutungsverhältnissen kommt und somit günstigere Bedingungen für resorptive Bestrebungen geschaffen werden. Bei diesem Verlaufsstadium begegnen wir dem Bemühen der Fovea, sich von den organfremden, dicht angeschoppten Substanzen zu befreien und sie zur Peripherie hin fortzuschaffen. Wir sehen hierin auch den Grund, daß die Abheilung bedeutend rascher als sonst erfolgt, und daß es kaum noch zur Bindegewebsentwicklung kommt, die sonst dem Krankheitsbild eigen ist.

Ein wichtiger ätiologischer Faktor der fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose ist das vermehrte Auftreten von gewissen Lipoproteinmolekülen im strömenden Blut. Es kommt zu krankhaften Verschiebungen im Blutlipoidspektrum. Unsere Ansichten über einen wichtigen Faktor in der Ätiologie und Pathogenese dieser im Senium auftretenden Foveaprozesse fanden ihre Bestätigung in den Ergebnissen der papierelektrophoretischen Bestimmungen des Blutlipoproteinspektrums.

Von Interesse ist ein als Beispiel abgebildeter Kurvenverlauf (s. Abb. 1). Der Sechsstundenwert nach der ersten Heparininjektion erfaßt den rasanten Abfall der β-Lipoproteine. In den nächsten Tagen — täglich wurden 100 mg Heparin injiziert — Überhöhung der Ausgangswerte, dann allmähliche Normalisierung des Lipoproteinspektrums, dabei Abfall der β-Fraktion auf 64%. Diese vorübergehende Überhöhung der Ausgangswerte ist nach Kroetz und Fischer durch eine anfänglich verstärkte Wirkung des Heparins auf die im Albumin und α_1-Globulin wandernden Lipoproteine zu erklären.

Sämtliche unter Heparinbehandlung stehenden Patienten werden in regelmäßigen Abständen durch diese Kontrollen der „Blutchemie der Atherosklerose" überwacht.

Noch kurz ein Wort zur Therapie. Wir verwandten das Präparat „Thrombophob" der Nordmarkwerke, das ein aus Organextrakten hergestelltes Heparin darstellt. Mit der Atherosklerosebehandlung mit den sog. „Heparinoiden", d. h. synthetisch hergestellten Substanzen (meist ein hochmolekularer Kohlenhydratkörper mit Sulfatgruppen), denen eine heparinähnliche Wirkung zukommt, sollte man zurückhaltend sein (s. auch Behandlungsverlauf Nr. 4). Auch zeigen diese Präparate bei Gefäßprozessen am Auge andere biologische Eigenschaften, über die wir an anderer Stelle berichten möchten.

Mit allem Nachdruck müssen wir fordern, daß eine *Heparinbehandlung nur der Klinik vorbehalten* bleibt. Vor der ersten Heparininjektion müssen folgende grundsätzlichen Fragen geklärt sein:

1. Ausschluß von latenten Blutungsquellen durch gründliche allgemeine Untersuchung,

2. normale Zusammensetzung des roten Blutbildes, Orientierung über den Blutgerinnungsmechanismus,

3. Abschluß der Behandlung anderer Erkrankungen.

Komplikationen durch Heparin können entstehen durch: 1. gelegentliches Auftreten von Hautblutungen, 2. Auftauchen von Hämatomen bei entzündlichen Venenerkrankungen bei erhöhter Gefäßpermeabilität [1]. Kommt es zu einer paravenösen Injektion — die zu behandelnden Patienten zeichnen sich nicht selten durch eine erhöhte Gefäßbrüchigkeit aus —, so kann ein in die Venenwand gesetztes Heparindepot eine Gefäßlücke offenhalten, aus der es zu tiefliegenden, massiven Blutungen kommt. Hier sofortige Applikation von Protaminsulfat, das die Heparinwirkung aufhebt.

[1] Wir machten jüngst bei einer 73jährigen Patientin die Erfahrung, daß auf jede intravenöse Injektion von Heparin Hämatombildungen in unmittelbarer Nähe der Injektionsstelle auftraten. Nach zusätzlicher Applikation von Venostasin (täglich 2 cm³ intramuskulär, 3mal 20 Tropfen peroral) kam es nun nicht mehr zu diesen Blutungen.

Vom Standpunkt einer antikoagulierenden Behandlung aus ist die Heparintherapie bei Atherosklerosekranken „unterschwellig". Vielleicht lassen sich somit die ersteren Komplikationen erklären.

Behandeln wir die fortschreitende Atherosklerose, so müssen wir uns vor Augen halten, daß wir in eine Stoffwechselstörung eingreifen. Es sind sehr vielgestaltige und komplizierte Vorgänge, die sich im Blutchemismus der Atherosklerose abspielen.

Ob wir mit der Heparinzufuhr allein auskommen werden, ist noch eine offene Frage. Nehmen wir an, daß nach den Gedankengängen von Gofmann mit dieser Behandlung eine Heparinmangelsituation ausgeglichen wird, so rückt das Problem näher, ob das längere Fortsetzen der Heparintherapie bei diesen noch relativ undurchsichtigen Stoffwechselstörungen gegenläufige Reaktionen auslöst. Insofern ist heute noch kein endgültiges Urteil über diesen Behandlungsweg möglich.

Der Grundgedanke unserer Untersuchungen war, dem Wesen dieses eigenartigen Augenleidens näherzukommen. Unsere pathogenetischen Vorstellungen über die im Senium auftretenden Foveaprozesse fanden eine Stütze. Ob der hier eingeschlagene Behandlungsweg voll befriedigen wird, kann heute noch nicht beurteilt werden. Bei unseren Untersuchungen erhielten wir aber den Eindruck, daß sich hier ein Weg zeigt, in diese bisher völlig therapieresistenten Krankheitsabläufe, die zum unwiederbringlichen Verlust des zentralen Sehvermögens führen, einzugreifen.

Zusammenfassung.

Die im Senium auftretenden Foveaprozesse sind häufig Ausdrucksform einer fortschreitenden, obliterierenden Atherosklerose. Erster Ansatzpunkt einer Manifestation dieses Gefäßleidens am Auge ist die Choriocapillaris des hinteren Augenpoles. Verlauf in 3 Abschnitten: 1. Frühstadium, 2. Stadium der kompakten Foveablutung und 3. Ausbildung des scheibenförmigen Krankheitsbildes. Exsudative Vorgänge stehen im Vordergrund. Nachweis von anderen klinischen Merkmalen der obliterierenden Atherosklerose und Ergebnisse von papierelektrophoretischen Bestimmungen des Blutlipoproteinspektrums sind Stützen dieser pathogenetischen Vorstellungen. Dem Heparin kommt eine normalisierende Wirkung auf die pathologischen Verschiebungen im Lipoidspektrum von Atherosklerosekranken zu. Behandlung dieser atherosklerotisch bedingten Foveaprozesse mit Heparin, die in Form von eindrucksvollen Veränderungen ansprechen. Eingehende Schilderung dieser Behandlungsabläufe. Es wird auf das Atheroskleroseproblem und allgemeine Fragen der Heparintherapie eingegangen.

Literatur.

Anfinsen, Ch. B., E. Boyle and R. K. Brown: The role of heparin in lipoprotein metabolism. Science (Lancaster, Pa.) **115**, 583 (1952). — Anitschkow, N.: Arteriosclerosis, von N. Y. Cowdry, S. 271. London: Macmillan & Co. 1933. — Klin. Wschr. **1925**, 2233. – Behr, C.: Zur Anatomie der scheibenförmigen Maculadegeneration. Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 109. — Engelberg, H.: Amer. J. Med. Sci. **224**, 487 (1952). — Evans, A. M. u. Mitarb.: Amer. J. Clin. Path. **22**, 354 (1952). — Friemann, W.: Zeitfragen der Augenheilkunde, S. 182. Stuttgart: Georg Thieme 1954. — Gofmann, J. W. u. Mitarb.: Circulation (New York) **2**, 161 (1950). — Mod. Med. **1953**, 119. — Hahn, P. F.: Science (Lancaster, Pa.) **98**, 19 (1943). — Kroetz, Chr., u. F. W. Fischer: Dtsch. med. Wschr. **1954**, Nr 17, 653. — Dtsch. med. Wschr. (im Druck). — Mylius, K.: Z. Augenheilk. **77**, 37 (1932). — Remy, M. u. Mitarb.: Presse méd. **1953**, 961—962. — Storti, E. u. Mitarb.: Experientia (Basel) **10**, 225—227 (1954).

Prof. Dr. Karl Mylius und Dr. H. Stark,
Hamburg 33, Allg. Krankenhaus Barmbek, Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 395—403 (1955).

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Professor Dr. E. Opitz†)
und der Universitäts-Augenklinik Kiel (Direktor: Professor Dr. A. Meesmann).

Die Retinafunktion nach intraocularer Ischämie.

Von
Claus Popp*.

Mit 3 Textabbildungen.

Ausgangspunkt der Untersuchungen war die Frage, wie lange erträgt die Retina eine Unterbindung der Blutzufuhr ohne bleibende Funktionsschädigung? Diese Zeit wird als Wiederbelebungszeit bezeichnet und mit der größten Ischämiedauer, nach der eine völlige Erholung der Funktion möglich ist, definiert.

Unser Untersuchungsobjekt war die Kaninchenretina. Als Funktionsprüfung diente das Elektroretinogramm (ERG) bei gleichzeitiger Kontrolle des Elektrocorticogrammes der Schrinde (ECG). Die Ischämie der Retina wurde durch Erhöhung des Intraocularduckes (IOD) über den systolischen Blutdruck der Aorta hinaus erreicht.

Ergebnisse früherer Untersuchungen.

1. Wiederbelebungszeit. Guist führte zeitliche Unterbrechungen der Blutzufuhr beim Rattenauge mittels Umschlingung der Bulbusadnexe mit einem Gummiband durch. Aus histologischen Untersuchungen solcher Augen schloß er auf eine Grenze bei 15—30 min Ischämie, nach deren Überschreiten irreversible Schädigungen der Retinastruktur auftreten. Wegener untersuchte die Retinafunktion des Menschen nach Druckischämie des Auges. Er beobachtete noch nach 22 min Ischämie eine völlige Wiederherstellung der zentralen Sehschärfe.

2. ERG. Kohlrausch sah am Kaninchenauge die b-Welle unter Anoxie verschwinden. Nach Granit folgt bei der Katze dem Verschluß der Carotiden in kurzer Zeit Verlust der b-Welle unter Zurücklassung eines rein negativen ERG. Bornschein und Zwiauer teilen mit, daß nach 15 min Ischämie des Kaninchenauges Normalisierung der b-Welle des ERG beobachtet werden kann. Nach 30 min Ischämie war dies bei kurzfristiger Kontrolle nicht der Fall.

Es erschien daher möglich, das ERG in unseren Untersuchungen als Indicator einer nach Ischämie noch vorhandenen Retinafunktion zu bewerten.

---

* Die Untersuchungen wurden mit Assistenz von Herrn cand. med. Friedrich-Wilhelm Jürgens durchgeführt.

Methodik.

Bei 20 Kaninchen von etwa 2000 g Gewicht wurde am linken Auge in retrobulbärer Novocainanaesthesie und Atropinmydriasis Ischämie der Retina durch ein nach Vorderkammerpunktion mit dem Auge verbundenes Drucksystem und Erhöhung des IOD auf 160 mm Hg bewirkt. Der endständig in der A. femoralis gemessene systolische Blutdruck betrug 110 mm Hg. Eine allgemeine Erhöhung des Blutdrucks durch die Steigerung des IOD wurde nicht beobachtet. Die Ischämiezeit wurde zwischen 5 und 105 min variiert.

Das ERG wurde mittels Wollfadenelektrode vom Hornhautlimbus des Versuchsauges abgeleitet. Als Bezugselektrode diente eine im gleichseitigen Orbitaldach angebrachte Schraube. Ableitung des ECG der gegenseitigen Sehrinde durch eine nach Freipräparieren über der Mitte der Area striata (entsprechend den topographischen Angaben von Rose und Rose) im Schädeldach eingedrehte Schraube. Bezugselektrode hierfür war ein am angefeuchteten linken Ohr angebrachter Bleimantel. Die ebenfalls abgeleitete gleichseitige Sehrinde ließ infolge der fast totalen Kreuzung der Sehbahn beim Kaninchen nur selten eine Aktivität nach Lichtreizung erkennen. Verstärkung durch einen Elektrencephalographen der Firma Schwarzer unter gleichzeitiger Zeit- und Lichtreizregistrierung. Die gewählte Einstellung erlaubte im Kanal des ERG die Verstärkung eines Frequenzbandes von 0,8—200 Hz und im Kanal des ECG von 1—10 Hz mit einem Abfall von nicht mehr als 20% an den Enden des Bandes. Registrierung durch Indirektschreibung auf Rollenpapier.

Die Lichtreizung wurde durch Lichtblitzserien entprechend folgenden Angaben bewirkt: Einzelreizdauer 25 msec, Intervall zwischen 2 Einzelreizen 375 msec (also 2,5 Einzelreize je sec), Anzahl der Einzelreize in einer Serie 10—20. Als Reizfläche diente eine Opalglasscheibe von 40:40 mm Größe, die in 5 mm Abstand vor der Hornhaut des Versuchsauges senkrecht angebracht war. Die Leuchtdichte dieser Scheibe betrug gleichmäßig 10000 asb. Der Pupillendurchmesser lag im allgemeinen bei 10 mm. Die größte beobachtete Pupillenverengerung während einer Registrierung bedingte eine Verringerung der Lichtmenge auf der Retina auf $^1/_5$ des Ausgangswertes. Da wir bei unserer Versuchsanordnung eine wesentliche Verminderung der b-Wellenhöhe bei Lichtschwächung der Ausgangsintensität 10000 asb auf 1000 asb ($^1/_{10}$) nicht beobachten konnten, ist dieser Fehler vernachlässigt.

Gemessen wurde die mittlere Höhe der b-Wellen nach dem 5. Reiz einer Serie (Mittelwert aus 5 b-Wellen). Als Höhe wurde die Differenz zwischen negativstem Punkt der a-Welle und dem senkrecht dazu projizierten positivsten Punkt der b-Welle bezeichnet. Außerdem wurde die Höhe der a-Welle des ersten ERG einer Serie, entsprechend der Differenz zwischen der Ausgangslinie und dem senkrecht dazu projizierten negativsten Punkt der a-Welle, ermittelt. Ferner wurden die Latenzzeiten der a- und b-Welle des ersten ERG einer Serie erfaßt. Die Aktivität der Sehrinde nach Serienreizung, bestehend in Verstärkung des α-Rindenrhythmus durch in der Sehrinde auftreffende Impulse, wurde qualitativ bewertet.

In dieser Weise wurden die bioelektrischen Phänomene in geometrisch wachsenden Zeitabständen (1, 2, 4, 8, 16, 32 sec, 1, 2, 4, 8, 16, 32 min, 1, 2, 4, 8, 16, 32 Std, 3, 6, 12, 24 und 48 Tage) nach Ischämieende untersucht und zu den vor der Ischämie gefundenen Werten in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse.

Allgemeines. Unter der Ischämie verschwinden in 3—5 min alle spezifischen Lichtreizpontentiale des ERG und des ECG. Sie kehren während der Dauer der Blutleere nicht wieder. Das Verhalten nach Wiederherstellung der Durchblutung (Senkung des IOD auf normale Werte) läßt

sich, weitgehend abhängig von der Zeit der Ischämieeinwirkung, in 4 Gruppen einteilen (Tabelle 1 und 2, Gruppen A, B, C, D). Diese Gruppen unterteilen die Versuche in solche mit einfacher, bedingter, befristeter und fehlender Erholung. Besonders bei bedingter und befristeter Erholung (B und C) zeigen sich typische Verlaufsformen des Erholungsablaufes. Die Minima und Maxima der gemessenen a- und b-Wellenhöhen treten im Erholungsablauf zu annähernd gleichen Zeiten auf. Sie wurden zusammen mit dem ersten Wiederauftreten und den Werten am Ende der Kontrollzeit (zusammen bezeichnet als Extrempunkte des Erholungsablaufes) für die b-Welle in Tabelle 1 und für die a-Welle in Tabelle 2 erfaßt. Durch die Abb. 1, 2 und 3 wurde versucht, für die Gruppen A, B und C den typischen Erholungsablauf zu zeichnen, indem für die oben bezeichneten Extrempunkte des Erholungsablaufes das zeitliche und höhenmäßige Mittel errechnet und eingetragen wurde.

Tabelle 1. *b-Welle nach intraocularer Ishämie.*

Spalte I: Gruppe und lfd. Nr.; A = einfache, B = bedingte, C = befristete und D = fehlende Erholung. Spalte II: Versuchstier-Nr. Spalte III: b-Wellenhöhe vor dem Versuch in Millivolt (gleich 100%). Spalte IV: Ischämiedauer. Spalte V: Extrempunkte des Erholungsablaufes. 1 = 1. Wiederauftreten, 2 = 1. Maximum, 3 = 1. Minimum, 4 = 2. Maximum, 5 = 2. Minimum und 6 = letzte Kontrolle; a = Zeit nach Ischämieende, b = Prozent Höhe der Welle zu dieser Zeit (s = sec, m = min, h = Std und d = Tage). Spalte VI: Bemerkungen.

II	III	IV	V												VI
			1		2		3		4		5		6		
			a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
19	116	5	30s	10	15m	100	—	—	—	—	—	—	17d	100	
18	129	5	30s	15	8m	100	—	—	—	—	—	—	21d	100	Nach 6mal 5min Ischämie
19	116	10	2m	20	30m	90	—	—	—	—	—	—	17d	100	
18	129	10	2m	20	1h	90	—	—	—	—	—	—	21d	100	Nach 7mal 5 min und 2mal 10 min Ischämie
7	95	15	2m	15	30m	100	—	—	—	—	—	—	18d	100	
19	116	15	4m	15	30m	90	45m	75	1d	100	—	—	17d	100	Nach 7mal 5 min und 3mal 10 min Ischämie
17	108	30	8m	15	2h	80	16h	75	4d	100	—	—	23d	100	
5	70	30	16m	15	2h	100	—	—	—	—	9d	40	18d	65	
4	60	60	4m	10	2h	100	8h	75	1d	100	—	—	18d	110	
2	75	60	2m	20	30m	60	2h	20	4d	90	—	—	18d	100	
9	75	75	16m	5	4h	90	1d	75	9d	100	—	—	80d	100	
13	102	60	8m	10	30m	45	4h	0	2d	70	4d	25	18d	40	Panophthalmie
1	63	60	2m	10	1h	75	4h	10	1d	40	21d	0	31d	0	
8	83	90	4m	15	1h	60	4h	0	2d	50	18d	20	80d	60	Verlust der Sehrindenpotentiale
9	83	90	8m	5	30m	30	4h	0	1d	10	4d	0	21d	0	
14	64	105											80d	0	
16	143	105											24d	0	

Aus den Gruppen A, B und C läßt sich entnehmen, daß im Falle einer Erholung ein negatives Potential (a-Welle?) bis spätestens zur 4. min und die b-Welle bis spätenstens zur 16. min nach Ischämieende wiedererscheint. Man kann dies als postischämische Lähmungszeit bezeichnen. Diese Zeit ist bei kurzfristigen Ischämien (5—10 min) deutlich kürzer. Ab Ischämien von 15 min erreicht sie den angeführten Grenzwert. Längere Ischämien bedingen lediglich eine Veränderung des weiteren Erholungsablaufes oder das Fehlen der Erholung. Die Veränderung der Erholung zeigt sich dabei vorwiegend in einer *sekundären Reduktion der b-Welle* (SR b), die sich bei den Fällen der Gruppe C früher (nach der 30. min der Erholung) bemerkbar macht als bei den Fällen der Gruppe B (nach der 2. Std der Erholung).

A. Einfache Erholung. Sie wurde gefunden nach 5, 10 ,15 und bedingt auch nach 30 min Ischämie. Ebenfalls wurde sie nach mehrfachen Ischämien von 5 und 10 min am selben Auge (A 2 und 4) beobachtet. Die Ischämie wurde in diesen Fällen erst wiederholt, wenn völlige Normalisierung der bioelektrischen Verhältnisse eingetreten war, d. h. bei

Tabelle 2. *a-Welle und träges negatives Potential nach intraocularer Ischämie.* Spalte I: Gruppe und lfd. Nr.; A = einfache, B = bedingte, C = befristete und D = fehlende Erholung. Spalte II: Versuchstier-Nr. Spalte III: a-Wellenhöhe vor dem Versuch in Millivolt (gleich 100%). Spalte IV: Ischämiedauer. Spalte V: Extrempunkte des Erholungsablaufes. 1 = 1. Wiederauftreten, 2 = 1. Maximum (träges negatives Potential), 3 = 1. Wiederauftreten der a-Welle, 4 = 2. Maximum (a-Welle oder träges negatives Potential), 5 = 2. Minimum und 6 = letzte Kontrolle (a-Welle). a = Zeit nach Ischämieende, b = Prozent Höhe des Potentials vom Ausgangswert der a-Welle zu dieser Zeit (s = sec, m = min, h = Std, d = Tage). Spalte VI: Bemerkungen.

I	II	III	IV	V												VI
				1		2		3		4		5		6		
				a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
A1	19	58	5	15s	50	2m	120	16m	100	—	-	—	—	17d	100	
2	18	66	10	15s	60	16m	100	—	—	—	—	—	—	21d	100	
3	7	32	15	15s	40	8m	130	30m	100	—	—	-	—	18d	100	
B1	5	37	30	4m	60	8m	180	16m	60	4h	100	8h	90	19d	100	
2	17	77	30	4m	30	8m	70	30m	40	4h	100	16h	55	23d	100	
3	4	25	60	30s	50	4m	130	30m	80	2h	170	16h	90	18d	100	
4	2	29	60	30s	50	4m	120	16m	50	1h	140	1d	20	25d	100	
5	9	28	75	1m	40	8m	120	30m	35	4h	130	1d	45	80d	100	
C1	13	27	60	2m	50	4m	105	30m	15	4h	130	18d	15	23d	15	Panopthalmie
2	8	30	90	30s	30	4m	160	30m	40	4h	115	18d	10	80d	10	Verlust der Sehrindenpotentiale
3	6	33	90	30s	45	4m	65	30m	5	4h	80	16d	0	21d	0	
D1	14	20	105											80d	0	
2	16	54	105											24d	0	

den 5 min-Versuchen nach 15 und bei den 10 min-Versuchen nach 30 min Erholung.

Die einfache Erholung zeigt ungefähr 15 sec nach Ende der Ischämie ein isoliertes negatives Potential als erstes Zeichen der beginnenden Erholung. Dieses tritt immer nur als Antwort auf den ersten Reiz einer Serie auf und fällt langsam auf die Ausgangslinie zurück. Die Latenz beträgt gegenüber der normalen a-Welle annähernd das Doppelte (20 bis 25 msec). $^1/_2$—4 min nach Ischämieende tritt dann die b-Welle wieder auf und ist 10—30 min nach der Ischämie normalisiert. Die Latenzzeiten der a- und der b-Welle sind bei ihrer gemeinsamen exakten Bestimmbarkeit (ungefähr 10 min nach Ischämieende) normalisiert. Die Sehrinden-

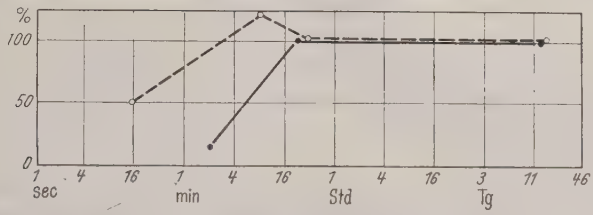

Abb. 1. Einfache Erholung. Abszisse: Zeit in geometrisch wachsenden Abständen nach Ischämieende. Ordinate: Höhe in Prozent der Höhe vor der Ischämie. O - - - O Träges negatives Potential und a-Welle. ● ——— ● b-Welle. Markierungspunkte: Zeit- und höhenmäßiges Mittel der Extrempunkte des Erholungsablaufes von 6 Versuchen.

potentiale werden zu einem Zeitpunkt normal, an dem die b-Welle 20—30% ihrer Normalhöhe erreicht hat. Im weiteren Verlauf treten im ERG und ECG keine pathologischen Erscheinungen auf. Die Versuche dieser Gruppe mit längeren Ischämiezeiten zeigen eine leichte Zunahme aller Erholungszeiten bei unverändertem Erholungstyp.

B. Bedingte Erholung. Sie wurde gefunden nach 30, 60 und 75 min Ischämie und zeichnet sich vor allem durch eine SR b zwischen der 2. Std und dem 2. Tag der Erholung aus.

Das Endresultat ist dabei aber ein völlig normales ERG, dem man eine Schädigung der Retinafunktion nicht ansehen kann. Der Ablauf der Erholung gestaltet sich folgendermaßen. Wieder erscheint zuerst, 30 sec bis 4 min nach Ischämieende, ein isoliertes, träges, negatives Potential. Es erreicht um die 8. min Werte, die über der Höhe der normalen a-Welle liegen. Mit dem Auftauchen der ersten b-Wellen zwischen der 2.—16. min fällt es rasch zusammen. Die Erholung der b-Welle erreicht gemeinsam mit der a-Welle um die 2.—4. Std den normalen Ausgangswert. Ihre Latenzzeiten sind bei ihrer exakten Bestimmbarkeit um die 30. min schon normalisiert. Es folgt die oben beschriebene SR b gemeinsam mit einem Abfall der a-Welle. Sie geht aber im allgemeinen nicht über 50% des Ausgangswertes hinaus. Das Minimum wird durchschnittlich in der 12. Std erreicht. Im Bereich des 1.—10. Tages stellen sich dann wieder normale Werte her. Das ECG wird normal, wenn die b-Wellenhöhe

20—30% beträgt. Es ändert sich hier im allgemeinen bei SR b nicht. Davon bietet der Versuch B 3 eine Ausnahme. Hier war während der SR b, obwohl die b-Wellenhöhe nur auf 75% vermindert war, ein zeitweiliges Versagen der Sehrindenpotentiale festzustellen.

C. Befristete Erholung. Sie wurde nach Ischämiezeiten von 60, (75) und 90 min gefunden. Typisch für sie ist der Ausgang mit Verlust des ERG oder Persistieren geringer Reste.

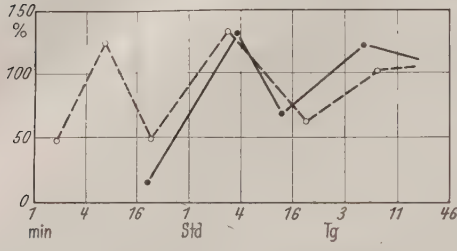

Abb. 2. Bedingte Erholung. Darstellung wie in Abb. 1. 5 Versuche.

Der Verlauf gleicht im Anfang demnach B, doch wird die b-Wellenerholung durch sehr frühes Einsetzen der SR b im Bereich der 30. min bis 1. Std abgebrochen. Dies führt in der Zeit der 4.—12. Std der Erholung zum völligen Verschwinden der b-Welle und der spezifischen Sehrindenpotentiale. In dieser Zeit kommt es zum Wiederauftreten eines übernormalen, trägen, negativen Potentials, welches in allem dem oben beschriebenen, zum Erholungsbeginn auftretenden gleicht. Daran schließt sich eine zweite unvollkommene Erholung von a- und b-Welle an. Diese endet entweder mit einem völligen Verlust des ERG im Laufe der nächsten Tage, oder es kommt nach nochmaliger Reduktion der b-Welle zu einer unvollkommenen Restitution des ERG (C 1 und C 3). Bei C 1 bestand eine Panophthalmie, so daß dieser Versuch bei Berücksichtigung der weiteren Schädigung durch die Entzündung eventuell noch der Gruppe B zuzuordnen ist. C 3 ist insofern bemerkenswert, als die Restfunktion (60% b-Wellenhöhe) keine spezifischen Sehrindenpotentiale mehr ergab. Für Latenzzeiten und ECG gilt sonst das in den anderen Gruppen Gesagte.

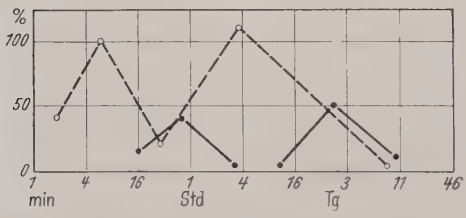

Abb. 3. Befristete Erholung. Darstellung wie in Abb. 1. 5 Versuche.

D. Fehlende Erholung. Wurde die Ischämie auf 105 min ausgedehnt, so konnte zu keinem Zeitpunkt der üblichen Kontrollen ein bioelektrischer Lichtreizeffekt nachgewiesen werden.

Diskussion.

Die Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der Wiederbelebungszeit mit den Befunden von Guist und Wegener in gute Übereinstimmung bringen. Allerdings gibt die Bewertung der bioelektrischen Phänomene

sicher nur einen summarischen Anhalt für die Sehfunktion. Auch ist die Entstehungsweise des ERG in der Retina strittig, so daß eine Zuordnung der beobachteten Veränderungen zu bestimmten Retinastrukturen nur schwer zu treffen ist. Ebenfalls vermag das ERG nichts hinsichtlich eines normalen Auflösungsvermögens der Retina auszusagen, wie es Wegener am Menschen durch Kontrolle der zentralen Sehschärfe erfassen konnte. Daneben wird eine Schädigung im Bereich des 3. Neurons der Sehbahn (z. B. an der Papille) aus dem ERG nicht abzulesen sein, wie es Leydhecker für die glaukomatöse Opticusatrophie des Menschen gezeigt hat. Eine so gestaltete Schädigung könnte bioelektrisch nur durch die Bewertung des ECG der Sehrinde erkannt werden. Dazu wäre eine quantitative Auswertung dieses Phänomens erforderlich, die aber im Rahmen unserer Versuchsanordnung nicht möglich ist. Wir konnten lediglich feststellen, ob sich spezifische Sehrindenpotentiale nachweisen ließen, oder ob diese fehlten. Im allgemeinen waren sie immer nachweisbar, wenn die b-Wellenhöhe nicht unter 20—30% ihres Ausgangswertes abgesunken war. Davon fanden sich bei B 3 und C 3 Ausnahmen. Bei wenig verminderter b-Wellenhöhe (75 und 60%) wurden zeitweilig oder für immer keine spezifischen Sehrindenpotentiale nachgewiesen, so daß hier eine völlige Unterbrechung der Leitung im 3. Neuron wahrscheinlich ist. Es entzieht sich aber unserer Kenntnis, ob nicht auch in den anderen Fällen hier eine partielle Schädigung stattgefunden hat und nach welcher Ischämiezeit sie beginnt. Es kann nur so viel gesagt werden, daß ein großer Unterschied der Wiederbelebungszeit zwischen der in der Retina empfindlichsten Struktur und den Opticusnervenfasern nicht bestehen kann.

Für die Retina meinen wir, daß unter Beachtung des Erholungsablaufes und des Endausganges, bei besonderer Bewertung der von uns gefundenen sekundären Reduktion der b-Welle (SR b) während des Erholungsablaufes, die Feststellung einer auch teilweisen Dauerschädigung möglich ist. Die SR b findet in Untersuchungen von Hochberg und Hydén eine bemerkenswerte Parallele. Diese fanden bei einer ähnlichen Versuchsanordnung am Rückenmark des Kaninchens nach Ischämien von 15 und 25 min Dauer spastische Paralyse der durch die betreffenden Ganglienzellen versorgten Gebiete in der Zeit der 2.—48. Std der Erholung. Diese Zeit gleicht derjenigen, in welcher wir die SR b beobachteten (1.—48. Std). Das histochemische Korrelat jener spastischen Paralyse bestand in einer Abnahme des Cytoplasma-Nucleoproteingehaltes der motorischen Vorderhornganglienzellen des betroffenen Rückenmarkteiles. Die längeren Ischämiezeiten bedingten auch eine Verminderung des Nucleolus-Nucleoproteingehaltes, welche den Zelltod durch Nekrobiose bewirkte, während die Veränderungen der Cytoplasma-Nucleoproteine bei fehlender Nucleolusschädigung reversibel waren. Nach den Autoren ist wesentlich für die Entstehung der spastischen Paralyse der Funktionsausfall der *großen* motorischen Ganglienzellen bei erhaltener

Funktion der *kleinen* tonisierenden Ganglienzellen. Für die Genese der SR b im Erholungsablauf der Retina dürfte eine ähnliche Verursachung durch eine Schädigung der großen nucleoproteinreichen Zellen wahrscheinlich sein. Aus den histologischen Untersuchungen von Guist geht hervor, daß zu diesem Zeitpunkt des Erholungsablaufes fast ausschließlich Veränderungen der Retinaganglienzellschicht nachzuweisen sind. Diese bestanden in Schrumpfung des Chromatins sowie Schwellung und Verlagerung der Kernkörperchen, also Veränderungen des Nucloproteinsystems. Veränderungen der Receptoren werden erst viele Tage später gesehen (sekundäre Veränderung durch Gefäßschädigung?). Die Bipolarzellenschicht erweist sich als die resistenteste. Die Entstehung der SR b und damit auch des ERG in der Ganglienzellschicht der Retina erscheint daher wahrscheinlich. Best hat ja schon länger auf diese Genese hingewiesen.

Zum anderen kann aus dem oben Angeführten entnommen werden, daß die größeren Zellen der Ganglienzellschicht wesentlich früher irreversibel geschädigt werden als die kleineren. Es ist daher anzunehmen, daß, wenn eine SR b in der Summenfunktion des ERG beobachtet wird, hier auch mit einer irreversiblen Schädigung der anfälligsten großen Elemente zu rechnen ist. Danach wird das Fehlen einer SR b im Erholungsablauf auf eine ungeschädigte Retinastruktur, insbesondere der Ganglienzellschicht, hinweisen (A einfache Erholung). Eine bedingte Erholung (B) besagt wahrscheinlich, trotz späterer völliger Normalisierung des ERG den Untergang eines Teils der Retinaelemente, während eine befristete Erholung (C) auf eine schwere Schädigung der Retinaganglienzellschicht und ein langsames Versiegen der Funktion nach der zweiten Erholung der b-Welle infolge Versagens tieferer Schichten (Receptoren?) hindeutet. Für dieses Versagen dürfte eine Schädigung der Gefäße durch die hier eingeführten Ischämiezeiten nicht unwesentlich sein. Bei den Fällen mit fehlender Erholung (D) muß an eine irreversible Schädigung im Bereich des primären retinalen Prozesses gedacht werden. Darauf deutet das beobachtete isolierte, träge, negative Potential, welches zu Beginn der Erholung oder während einer vollkommenen SR b in den Gruppen B und C auftrat, aber bei den Fällen mit fehlender Erholung(D) nicht beobachtet wurde. Da die Latenzzeit dieses Potentials im Bereich derjenigen der b-Welle liegt, ist erklärlich, daß es mit dem Auftauchen der b-Welle rasch an registrierbarer Höhe abnehmen muß. Außerdem ist es wohl stark sauerstoffabhängig, da es, entsprechend dem raschen Wiedereinsetzen der Sauerstoffdiffusion, als erstes wieder auftritt. Ob es mit der a-Welle identisch ist, bleibt fraglich. Möglich ist, daß es mit dem „langsamen cornea-negativen Potential" identisch ist, welches nach Noell der Ausdruck von Ionenverschiebungen im Bereich des Pigmentepithels ist. Das würde bedeuten, daß in den Fällen mit fehlender Erholung eine irreversible Schädigung in diesem Bereich stattgefunden hat.

Da in solchen Fällen wahrscheinlich keine Erregung der Receptoren mehr möglich ist, bleibt das Ausbleiben der b-Wellenerholung nicht verwunderlich.

Das Fehlen deutlicher Verlängerungen der Latenzzeiten der a- und b-Welle besagt unseres Erachtens, daß die Verminderung der Wellenhöhen vorwiegend im cellulären Bereich und nicht durch eine Veränderung des Synapsenprozesses bedingt ist.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die von Guist, Wegener und uns gefundene Wiederbelebungszeit der Retina im gleichen Bereich liegt wie die der nervösen grauen Substanz des Rückenmarks (Hochberg und Hydén, s. auch die Zusammenstellung von Opitz). Die Retinawiederbelebungszeit zeigt innerhalb der Wirbeltierreihe keine wesentlichen Differenzen. Der außergewöhnlich hohe Sauerstoffverbrauch der Retina (Warburg, Posener und Negelein in vitro, nach Umrechnung der von Meesmann gemessenen Werte auf die Retina auch in vivo) und die ungewöhnlich hohe Glykolyse der Retina (Warburg und Negelein) stehen im Gegensatz zu ihrer langen Wiederbelebungszeit. Es wäre möglich, daß der anzunehmende hohe Energieumsatz der Retina weniger für die Erhaltung ihrer Struktur, als für die Aufrechterhaltung ihrer Funktion erforderlich ist. In diesem Sinne spricht auch die von Meesmann gefundene über 50%ige Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs des mäßig belichteten Auges.

Zusammenfassung.

1. Die Kaninchenretina vermag nach 15 min Ischämie ihre volle Funktion wieder aufzunehmen. Eine bedingte Erholung der Funktion wird nach 30—75 min Ischämie beobachtet, eine befristete Erholung nach 60—90 min Ischämie. Nach 105 min Ischämie können keine Anzeichen einer Funktion mehr festgestellt werden.

2. Im Erholungsablauf nach Ischämien über 15 min wird das isolierte Auftreten eines trägen negativen Potentials und eine sekundäre Reduktion der b-Welle im ERG beschrieben.

Literatur.

Best, W.: Heidelbg. Ber. **1953**, 47. — Bornschein, H., u. A. Zwiauer: Graefes Arch. **152**, 527 (1952). — Granit, R.: Sensory mechanism of the retina. London 1947. — Guist, G.: Z. Augenheilk., Beih. 1 **1926**. — Hochberg, I., u. H. Hydén: Acta physiol. scand. (Stockh.) **17**, Suppl. 60 (1949). — Kohlrausch, A.: Arch. f. Physiol. **1918**, 230. — Leydhecker, G.: Brit. J. Ophthalm. **34**, 550 (1950). — Meesmann, A.: Heidelbg. Ber. **1930**, 268; **1932**, 99. — Graefes Arch. **152**, 16 (1951). — Noell, W. K.: Amer. J. Ophthalm. **38**, 78 (1954). — Opitz, E.: In Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes. Berlin: Springer 1952. — Popp, C.: Heidelbg. Ber. **1953**, 160. — Rose, M., u. S. Rose: J. Psychol. u. Neur. **45**, 268 (1933). — Warburg, O., u. E. Negelein: Biochem. Z. **165**, 122 (1925). — Warburg, O., K. Posener u. E. Negelein: Biochem. Z. **152**, 309 (1924). — Wegener, W.: Arch. Augenheilk. **98**, 514 (1928).

Dr. C. Popp, Kiel, Hegewischstraße 2, Universitäts-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 404—414 (1955).

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. E. Engelking).

Untersuchungen über Adsorption und Haftfestigkeit der Mydriatica und Miotica im Modellversuch.

Von

Wolfgang Jaeger und Hans-Joachim Winker.

Mit 4 Textabbildungen.

Gibt man ein Medikament als Tropfen in den Bindehautsack, so ist damit noch nicht gesagt, daß es im Augeninnern zur Wirkung kommt. Schon das *Eindringen* eines Medikamentes ins Auge ist nur möglich, wenn bestimmte *chemische und physikalisch-chemische Bedingungen* erfüllt sind.

Wenn das Medikament z. B. nur in saurer Lösung beständig ist, so besteht Gefahr, daß es von der alkalischen *Tränenflüssigkeit* zerstört wird. Es würde dabei wenig nützen, die Tränenflüssigkeit vorher auszuspülen. Denn der reflektorisch daraufhin einsetzende Tränenfluß führt zu noch stärker alkalischen Tränen.

Das zweite Hindernis, das ein Medikament zu überwinden hat, ist die *Cornea*. Bekanntlich ist die Permeation durch die Hornhaut an die Löslichkeitsverhältnisse gebunden. Um die Hornhaut durchdringen zu können, muß eine Substanz wasserlöslich und lipoidlöslich sein. Das Verhältnis von Wasserlöslichkeit und Lipoidlöslichkeit ist aber wieder vom Grad der Dissoziation abhängig. Je stärker dissoziiert, um so besser ist sie wasserlöslich, je weniger dissoziiert, um so besser lipoidlöslich. Hornhautepithel und -endothel werden in der lipoidlöslichen, das Hornhautparenchym in der wasserlöslichen Phase durchschritten. So pendelt also das Medikament zwischen dissoziiertem und nicht dissoziiertem Zustand hin und her, bis es durch die Hornhaut hindurchgekommen ist.

Daraus wird auch verständlich, daß man die Resorptionsbedingungen von Augentropfen durch Veränderungen am p_H der Lösung verbessern kann. Das p_H muß dann durch Puffersubstanzen konstant gehalten werden, wie dies z. B. im Boropilocarpin, Boroatropin und Boroscopolamin erfolgt.

Obwohl eine Permeation durch die Cornea physikalisch-chemisch möglich wäre, kommen aber bestimmte Substanzen deshalb nicht zur Wirkung, weil sie auf dem Wege zum Erfolgsorgan *durch körpereigene Stoffe zerstört* werden. Das berühmteste Beispiel dieser Art ist das Acetylcholin, das von der Cholinesterase des Körpers aufgespalten und unwirksam gemacht wird.

Sind nun alle diese Hindernisse der Diffusion überwunden und kann ein Mydriaticum bzw. Mioticum ungestört bis zur Iris vordringen, so hängen Wirkungsgrad und Wirkungsdauer von neuen Faktoren ab. Um wirken zu können, muß ein *Medikament an den Zellen des Erfolgsorgans adsorbiert* werden. Im allgemeinen nimmt man an, daß die Zellmembran der Ort ist, an dem sich die Medikamente anlagern. Wie schnell ein Medikament wirkt, würde dann (abgesehen von der Diffusionsgeschwindigkeit) von der Adsorptionsgeschwindigkeit abhängen. Wie lange andererseits die Wirkung dieses Medikamentes anhält, entscheidet die

Haftfestigkeit an der Membran. Man bedenke, daß je Minute $^1/_5$ des Kammerwassers durch Diffusion mit den benachbarten Geweben, insbesondere mit der Iris, ausgetauscht wird. Wenn sich also ein Medikament in der Iris nur lose an den Zellmembranen anlagert, so wird es in diesem Flüssigkeitsstrom auch bald wieder abtransportiert werden.

Wir fragten uns: Kann man die Adsorption und Haftfestigkeit unserer Mydriatica und Miotica an der Zellmembran messen? Eine direkte Messung derartig physikalisch-chemischer Daten an der Zelle selbst ist nun nicht möglich. Die Pharmakologie bedient sich jedoch bestimmter Modellmembranen, die mit der Zellmembran in Parallele gesetzt werden können. Eines dieser Modelle ist die Kollodiummembran. Sie hat mit der Zellmembran die Eigenschaft eines Membranpotentials gemeinsam. Dieses Membranpotential läßt sich messen. Es ändert sich, wenn sich Medikamente in die Membran einlagern. So kann man also fortlaufend ablesen, wie schnell sich Medikamente in die Membran einlagern und wie schnell sie wieder ausgewaschen werden können. Fleckenstein, Günther und Winker haben als erste pharmakologisch aktive Alkaloidkationen an der Kollodiummembran getestet. Dabei hat sich gezeigt, daß lediglich schon aus dem physikalisch-chemischen Verhalten der einzelnen Substanzen Rückschlüsse auf pharmakologische Antagonismen gezogen werden können.

Versuchsanordnung. Bei den Versuchen arbeitet man mit 2 Flüssigkeitskammern, die durch eine Kollodiummembran voneinander abgetrennt sind. Man kann dies z. B. in der Weise durchführen, daß man in ein Becherglas eine unten geschlossene Kollodiummembranhülse hineinhängt.

Zur Herstellung der Membranhülsen wird ein am Boden durchbohrtes Reagensglas 10mal in offizinelles Kollodium (nach DAB 6 eine 4%ige alkoholisch-ätherische Lösung von Kollodium) 10 cm tief eingetaucht. Nach jedem Eintauchen muß jede Schicht 5 min lang an der Luft angetrocknet werden. Das Reagensglas wird nach Antrocknen der 10. Schicht 20 min lang in Aqua dest. eingelegt, wonach sich die Membranhülse gut ablösen läßt. Sie muß danach so lange im aufsteigenden warmen Luftstrom getrocknet werden, bis sich bei einer Konzentration von $^1/_{100}$ mol. KCl im Inneren der Hülse gegen $^1/_{1000}$ mol. KCl außen im Becherglas ein Ausgangspotential von 30—35 mV einstellt, das 10 min lang konstant bleiben muß und keine Tendenz zum Abfallen zeigen darf.

Wir füllten in das Innere der Hülse eine $^1/_{100}$ mol. KCl-Lösung, außen in das Glas eine $^1/_{1000}$ mol. KCl-Lösung. Es besteht also ein Konzentrationsgefälle, und das KCl wird versuchen, aus dem Inneren der Hülse nach außen zu diffundieren. Eine Permeation ist durch die Poren der Kollodiummembran auch tatsächlich möglich. Aber die Membran selbst ist negativ geladen. Das bedeutet, daß die Cl^-Ionen von den Wandungen der Poren abgestoßen werden, die K^+-Ionen dagegen gut durch die Poren in die verdünntere Lösung wandern können.

Die verdünntere Lösung wird dadurch positiv, die konzentriertere Lösung, in der die Cl^-Ionen im Überschuß zurückbleiben, negativ (Abb. 2). Dieses Spannungsgefälle kann man messen. Schon nach ganz kurzer Zeit hat sich ein konstantes Ausgangspotential eingestellt. Es lag bei unseren Versuchen durchweg bei etwa +35 mV.

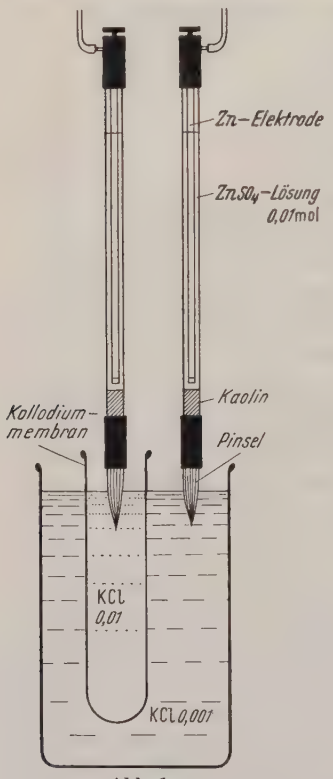

Abb. 1.

Wichtig ist, daß die Spiegel der Lösungen im Innern der Membran und außen im Becherglas gleich hoch stehen. Mit unpolarisierbaren $Zn/ZnSO_4$-Pinselelektroden (0,01 mol. $ZnSO_4$-Lösung), die gleich tief in die Lösungen eintauchen müssen, wird das Membranpotential abgeleitet und kann mit einem Potentiometer gemessen werden, das nach dem Prinzip der Kompensationsschaltung (Poggendorf) arbeitet (Abb. 1).

Wenn man jetzt das zu testende Mydriaticum oder Mioticum in jeweils äquimolarer Konzentration in das Innere

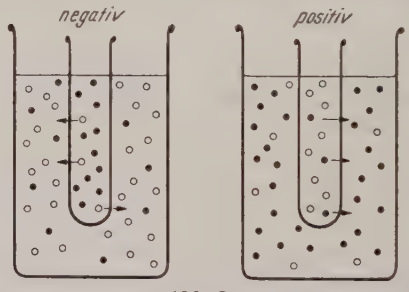

Abb. 2.

Abb. 1. Versuchsanordnung. Beschreibung vgl. Text. KCl-Konzentration innerhalb der Kollodiumhülse 0,01 mol, außerhalb der Kollodiumhülse 0,001 mol.

Abb. 2. Schematische Darstellung der Ionenwanderung in den Versuchen. Links: Kationenpermeabilität bei negativer Membranladung. In Richtung des Konzentrationsgefälles können infolge der negativen Eigenladung der Membran nur die Kationen wandern: K^+ wandert von innen nach außen, Cl^- verbleibt im Innern der Hülse. In der Außenlösung reichern sich die K^+-Ionen an, die Außenlösung wird also gegenüber der Innenlösung positiv. Rechts: Anionenpermeabilität bei positiver Membranladung. Die Verhältnisse kehren sich hier sinngemäß um: infolge der positiven Eigenladung der Membran können nur die Anionen in Richtung des Konzentrationsgefälles wandern: Cl^- wandert von innen nach außen, K^+ bleibt im Innern zurück. In der Außenlösung reichern sich die Cl^--Ionen an, die Außenlösung wird also gegenüber der Innenlösung negativ. ○ = Kationen (K^+); ● = Anionen (Cl^-).

der Membranhülse einbringt, so lagert sich das Medikament mit mehr oder weniger großer Geschwindigkeit in die Membran ein. Dadurch wird aber die ursprünglich negativ geladene Membran positiv. Während bisher das K^+ besser diffundierte als das Cl^-, kehren sich die Verhältnisse jetzt um. Bei vollständiger Adsorption des Medikamentes werden

nur noch Cl^--Ionen durchgelassen. Die Richtung des Membranpotentials kehrt sich nach Durchlaufen des Nullpunktes um. Das Maximum in der negativen Richtung wird entsprechend der verschiedenen Adsorptionsgeschwindigkeit nach verschieden langer Zeit erreicht (Abb. 2).

In regelmäßigen Zeitabständen (am Anfang alle 5 min) wird das Potential so lange gemessen, bis sich der niederste Wert eingestellt hat. Wir begnügten uns dabei mit Werten von minimal —30 mV.

Dann wurde die Membranhülse herausgenommen, mit Aqua dest. ausgespült und erneut mit alkaloidfreier $^1/_{100}$ mol. KCl-Lösung gefüllt. Im Abstand von jeweils 5 min wurde diese Spülung noch 2mal wiederholt, dazwischen und anschließend fortlaufend das Potential gemessen. Dabei ist darauf zu achten, daß bei jeder Spülung der Membranhülse auch die $^1/_{1000}$ mol. KCl-Lösung im Becherglas erneuert wird, da sie natürlich im Laufe des Versuches ihre Konzentration durch Diffusion von K^+ und Cl^--Ionen ändert. In dem Maße, in dem das Medikament wieder aus der Membran ausgewaschen werden kann, stellt sich auch die ursprüngliche selektive Permeabilität für Kationen wieder her. Die Meßwerte gehen rückläufig erneut durch die Nullinie und erreichen je nach Haftfestigkeit des Medikamentes mehr oder weniger schnell und mehr oder weniger vollständig wieder das ursprüngliche Potential von etwa +35 mV.

Für jedes Medikament führten wir 5 Versuche durch. Die einzelnen Ablesewerte sind in Tabelle 1 enthalten. Die Mittelwerte wurden in Kurvenform dargestellt, die Streuung innerhalb der 5 Versuche war sehr gering.

Tabelle 1.

Zur Methode. Elektrolyt: KCl; Konzentration: Im Innern der Hülse 10^{-2}, außen im Glas 10^{-3} mol. Das Alkaloid wurde in einer Konzentration von 2×10^{-2} mol nach 10 min (Kontrolle der Konstanz des Ausgangspotentials der Membran) in die 10^{-2} mol KCl-Lösung ins Innere der Membranhülse eingebracht.

Nach der fetten Längslinie Beginn der Spülung.

Die Zeile unter der fetten Linie gibt das arithmetische Mittel (in die Kurven eingetragen) an.

I. Mydriatica.

A. 1-p-Oxyphenyl-2-Aminoäthan = MYDRIAL „Neu".

10	15	30	45	50	55	60	65
min Versuchsdauer				min Versuchsdauer			
37	20	—9	—26	7	18	28	39
39	19	—7	—28	5	16.5	30	38
34	20	±0	—28	—2	17	31	35
32	18	—4	—23	3	17	32	34
36	20	—5	—26	4	18	27	36
35,5	19,5	—5	—26	3,5	17	30	36,5

B. 1-Phenyl-2-Aminopropan = MYDRIAL „Alt".

10	15	30	45	50	55	60	65	70
min Versuchsdauer					min Versuchsdauer			
30	20	— 8	—19	—26	2	18,5	28	32
32	22	— 3	—18	—25	1	13	18,5	32
36	19	— 5	—16	—24	3	13	24	33
38	18	— 8	—19	—26	3	14	24	36
38	20	—10	—19	—28	4	16,5	28	37
35	20	— 7	—18	—26	2,5	15	24	34

C. 1-Phenyl-2-Aminoäthan.

10	15	30	45	50	55	60	65	70
min Versuchsdauer					min Versuchsdauer			
38	27	2	—10	—20	—5	4,5	11	15
32	21	—2	—20	—26	—7	4	10,5	14
38	23	1	—21	—27	—4	9,5	13,5	15
36	21	4	—19	—25	—2	9	14,5	16
39	20	2	—20	—26	—4	9	14,5	15
37	22	1,5	—18	—25	—4,5	7	13	15

D. β-Tetrahydro-Naphthylamin.

10	15	30	45	50	55	60	65
min Versuchsdauer				min Versuchsdauer			
35	12	—2	—24	—5	5	18	24
35	15	0	—27	—7	8	19	23
32	10	—4	—25	—3	9	17.5	21
38	15	—5	—24	—4	7.5	18	23
39	17	—6	—28	—3	8.5	18,5	24
36	14	—3,5	—26	—4,5	7,5	18	23

E. Atropin. sulf.

10	15	30	45	60	65	70	75	80	120	24	60
min Versuchsdauer					min Versuchsdauer					Stunden Versuchsdauer	
32	15	—7	—15	—22	—12	—10	— 8	—6	0	7	10
38	19	—4	—16	—24	—15	—13	—11	—7	2	8	12
40	22	—6	—12	—25	—14	—11	— 7	—5	1	6	11
37	16	—9	—17	—24	—13	— 9	— 6	—4	0	10	14
36	18	—8	—14	—23	—16	—11	— 9	—6	1	7	11
36,5	18	—7	—15	—24	—14	—11	— 8	—5,5	1	7,5	11,5

Nach 5 Tagen in Aqua dest. 15.

F. Scopolamin. hydrobrom.

10	15	30	45	60	65	70	75	80	24	80
min Versuchsdauer					min Versuchsdauer				Stunden Versuchsdauer	
40	31	10,5	—9	—29	—20	—16,5	—10	—8	8	14
37	34	12	—6	—30	—19	—16,5	—10	—8	9	19
37	30	11	—7	—29	—22	—18	—11	—7	10	19
38	28	13	—4	—28	—20	—16	—10	—8	11	20
37	29	11	—3	—24	—19	—17	—10	—9	9	17
38	30	11,5	—6	—28	—20	—17	—10	—8	9,5	18

G. Homatropin. hydrobrom.

10	15	30	45	60	90	120	135	140	145	150	155
min Versuchsdauer								min Versuchsdauer			
36	24	18	8	2	— 8	—15	—24	—24	—24	—24	—24
33	26	15	4	0	—11	—19	—23	—23	—23	—23	—23
36	29	20	6	—3	—10	—21	—26	—26	—26	—26	—26
38	26	25	2	4	— 9	—19	—26	—26	—26	—27	—27
37	29	27	3	0	— 7	—21	—28	—29	—29	—29	—29
36	27	21	4,5	1	— 9	—19	—25	—25	—26	—26	—26

Nach 5 Tagen in Aqua dest. —27.

II. Miotica.

A. Diäthyl-p-Nitrophenylphosphat = MINTACOL.

10	15	20	30	35	40	45	50
min Versuchsdauer				min Versuchsdauer			
36	12	—10	—28	12	22	32	37
38	9	—12	—27	14	22,5	35,5	39
38	10	—13	—28	18	26,5	36,5	40
38	8	—11	—29	16	28	38	40
36	10	— 9	—26	15	25,5	35	36
37	10	—11	—28	15	25	35	38

B. Eserin. salicyl.

10	15	30	40	45	50	55	60	120	240
min Versuchsdauer				min Versuchsdauer					
38	28	—8	—26	—10	11	21	23	24	23
40	29	0	—24	—14	14.5	24,5	25	25	25
38	26	—9	—28	— 7	11	20,5	22	22	20
39	28	—7	—24	— 5	11	21,5	23	23	23
36	25	—8	—27	— 8	11	24	26	25	25
38	27	—6,5	—26	— 8,5	12	22	24	24	23

Nach 5 Tagen in Aqua dest. 22.

C. Pilocarpin. hydrochlor.

10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	90	120
min Versuchsdauer					min Versuchsdauer						
40	2	−19	−24	−28	−15	−13	− 9	−7	−2	6	10
36	0	−16	−25	−29	−12	− 9	− 7	−6	−1	5	11
38	−3	−20	−24	−30	−17	−12	−10	−4	1	7	9
36	1	−16	−23	−27	−16	−14	−11	−8	−2	5	13
40	2	−17	−22	−28	−11	−10	− 8,5	−5	0	4	8
38	0	−18	−24	−28	−14	−11	− 9	−6	−1	5,5	10

Nach 3 Tagen in Aqua dest. 24.

Ergebnisse. Natürlich ist die Kollodiummembran im Vergleich zur Membran der lebenden Zelle ein grobes Modell. Trotzdem lassen sich aber einige Analogien zwischen unseren Ergebnissen an der Kollodiummembran und dem Ablauf der pharmakologischen Wirkung erkennen.

Abb. 3 zeigt die Kurven der Adsorption und Haftfestigkeit der *Mydriatica.* Bekanntlich gibt es 2 Typen der Mydriatica, die Sympathicomimetica mit kurzdauernder Wirkung und die Parasympathicolytica mit langdauernder Wirkung. Dieser Unterschied in Wirkungsablauf und Wirkungsdauer kommt an den Adsorptionskurven gut zutage.

Wir testeten 4 *Sympathicusreizmittel* aus der Gruppe der Aryl-Alkylamine, die schon von Thiel auf ihre mydriatische Wirkung geprüft worden waren. Darunter befindet sich das Tyramin, das jetzt seit etwa 2 Jahren als „Mydrial" im Handel ist; außerdem das Phenylaminopropan, welches *früher* den Namen „Mydrial" trug. Das Phenylaminoäthan und das Tetrahydronaphthylamin haben zwar mydriatische Wirkung, waren aber schlechter verträglich und kamen deshalb für eine Anwendung am Patienten nicht in Frage.

Alle diese 4 mydriatisch wirkenden Sympathicomimetica werden von der Kollodiummembran schnell adsorbiert. Es bestehen dabei nur geringe Unterschiede: Tyramin und Phenylaminoäthan mit der kürzeren Kohlenstoffreihe kommen etwas rascher zur Wirkung als die beiden Substanzen mit 3 oder mehr Kohlenstoffatomen (Phenylaminopropan und Tetrahydronaphthylamin). Die Haftfestigkeit dagegen zeigt schon größere Unterschiede: Die beiden als „Mydrial" klinisch bewährten Substanzen (Tyramin und Phenylaminopropan) sind ebenso rasch, wie sie sich in die Membran eingelagert haben, wieder ausgewaschen. Die Substanz verläßt innerhalb von 20 min wieder restlos die Membran. Das alte Potential ist wieder hergestellt. Nicht so vollständig tritt die Restitution beim Phenylaminoäthan und namentlich beim Tetrahydronaphthylamin ein. Wenn man also an ein Medikament zur diagnostischen Pupillenerweiterung die Forderung stellen will, daß

es schnell zur Wirkung kommt und die Wirkung schnell wieder abklingt, so genügt dieser Forderung zumindest in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften das jetzige „Mydrial" am besten.

In ganz anderer Weise verhalten sich die *Parasympathicolytica* Atropin und Scopolamin an der Modellmembran. Es dauert etwas länger, bis sie vollkommen adsorbiert sind. Namentlich lassen sie sich aber nicht mehr vollständig aus der Membran auswaschen. Das ursprüngliche Potential wird nicht wieder hergestellt. Beim Atropin wird

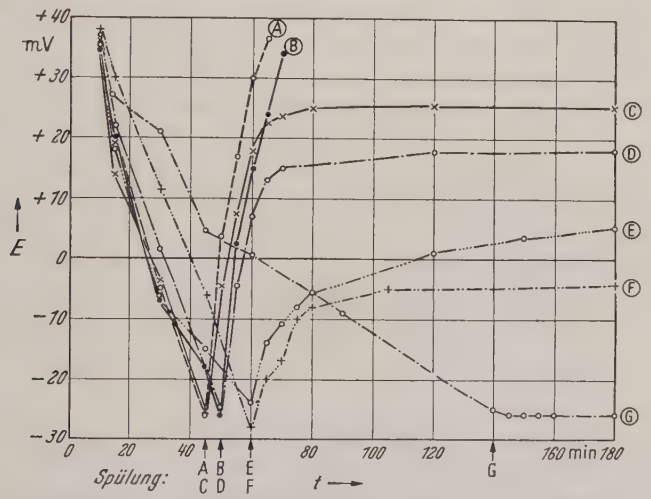

Abb. 3. Adsorptionskurven der Mydriatica. Ordinate: Potential in Millivolt. Abszisse: Zeit in Minuten nach Versuchsbeginn. Die ersten 10 min dienten zur Prüfung der Konstanz des Ausgangspotentials. Bei 10 min: Zugabe des zu testenden Medikamentes. ↑ Markiert den Zeitpunkt der 1. Spülung. A 1-p-Oxyphenyl-2-Aminoäthan = „Mydrial" (jetziges Präparat); B 1-Phenyl-2-Aminopropan, trug früher den Namen „Mydrial"; C 1-Phenyl-2-Aminoäthan; D β-Tetrahydro-Naphthylamin; E Atropin. sulf.; F Scopolamin. hydrobrom.; G Homatropin. hydrobrom.

erst 2 Std nach Beginn des Auswaschens die Nullinie durchlaufen, beim Scopolamin sogar erst nach 24 Std. Und läßt man die Membran 5 Tage in Aqua dest. liegen, so wird doch nur noch eine Rückbildung auf +15 mV erreicht. Atropin und Scopolamin zeigen also entsprechend ihrer viel längeren Wirkung an der Pupille auch eine größere Haftfestigkeit an der Modellmembran.

Daß diese Parallele aber nicht durchwegs stimmen muß, beweist das Beispiel des Homatropin. Langsame Adsorption und fast völlige Unmöglichkeit, das Medikament aus der Membran wieder auszuwaschen, fand sich übereinstimmend bei allen unseren Versuchen mit Homatropin. Trotzdem ist die Wirkung des Homatropin an der Pupille bekanntlich von kürzerer Dauer als die des Atropin und Scopolamin. Hier muß also noch ein anderer Mechanismus im Spiele sein. Man

könnte sich vorstellen, daß das Homatropin an der Zellmembran am Wirkungsort adsorbiert bleibt, daß aber im Organismus eine chemische Umwandlung mit dem Homatropin vor sich geht und daß es deshalb nicht mehr mydriatisch wirkt.

Nun zu den Kurven der *Miotica* (Abb. 4): Auch bei den Miotica stimmt die Dauer der pharmakologischen Wirkung mit der an der Modellmembran gemessenen Adsorption und Haftfestigkeit nicht immer zusammen. So wirkt z. B. das Mintacol an der menschlichen Pupille

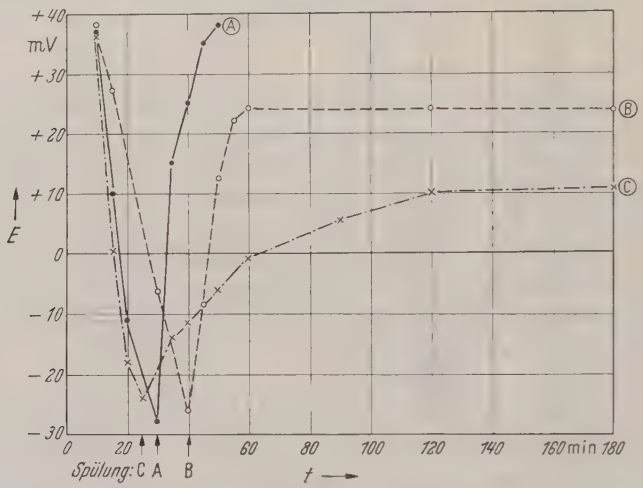

Abb. 4. Adsorptionskurven der Miotica. Anordnung wie in Abb. 3. A Mintacol; B Eserin salicyl.; C Pilocarpin. hydrochlor.

länger als das Pilocarpin bei etwa gleicher Schnelligkeit des Wirkungseintritts. Nach den Versuchen an der Modellmembran muß man dagegen annehmen, daß das Mintacol ebenso schnell wie es sich in Membranen einlagert, auch wieder aus diesen ausgespült wird. An der Kollodiummembran war schon nach 20 min das ursprüngliche Potential in vollem Umfange wieder erreicht.

Diese scheinbare Diskreqanz von physikalisch-chemischem Verhalten und pharmakologischer Wirkung ist aber leicht zu erklären, wenn man bedenkt, daß das Mintacol ebenso wie das Eserin auf dem Umwege über die *Cholinesterasehemmung* bzw. -zerstörung wirkt. Die Wirkungsdauer ist dann nicht mehr von der Haftfestigkeit des Medikamentes selbst abhängig, sondern davon, wie schnell die Restitution der Cholinesterase erfolgt. Wenn diese Restitution der Cholinesterase nur langsam möglich ist, kann noch Miosis bestehen, selbst wenn das ursprünglich gegebene Mioticum das Auge schon längst wieder verlassen hat.

Beim Pilocarpin dagegen, welches direkt als *Parasympathicomimeticum* wirkt, bietet die Kurve der Adsorption und Haftfestigkeit an der Modellmembran eine gute Analogie zum Ablauf der pharmakologischen Wirkung. Aber schon der Vergleich zwischen Pilocarpin und Eserin macht wieder Schwierigkeiten. Zwar stimmt mit der pharmakologischen Wirkung überein, daß das Maximum der Eserinwirkung etwas später erreicht wird als beim Pilocarpin. Die Wirkungsdauer wird aber beim Eserin, ähnlich wie beim Mintacol viel mehr durch die Restitutionsgeschwindigkeit der Cholinesterase und weniger durch die Haftfestigkeit des Medikamentes an der Membran bestimmt.

Aus diesen Untersuchungen lassen sich demnach einige wichtige Hinweise auf den zeitlichen Ablauf der pharmakologischen Wirkung verschiedener Mydriatica und Miotica gewinnen. Wie wir schon erwähnten, stellt die Kollodiummembran ein grobes Modell dar. Das ist aber nicht nur ein Nachteil. Sie gestattet durch die Vereinfachung der Fragestellung aus dem großen Komplex von Faktoren einen Teilfaktor herauszuarbeiten. Bei manchen Medikamenten genügen offensichtlich Adsorption und Haftfestigkeit, um den Wirkungsablauf am lebenden Organismus zu erklären. Bei anderen Medikamenten sehen wir uns allerdings zu weiteren Hilfshypothesen gezwungen.

Zusammenfassung.

Es wurde untersucht, wie schnell sich die klinisch gebräuchlichsten Mydriatica und Miotica in eine Kollodiummembran einlagern und wie schnell sie wieder ausgewaschen werden können. Die Kollodiummembran kann in mancher Hinsicht als ein Modell der Zellmembran angesehen werden. Da man nun annimmt, daß Adsorptionsgeschwindigkeit und Haftfestigkeit der Medikamente an der Zellmembran den zeitlichen Ablauf der pharmakologischen Wirkung entscheidend beeinflussen, wurden die ermittelten Adsorptionswerte mit dem Ablauf der mydriatischen bzw. miotischen Wirkung am Auge verglichen.

Dabei ergab sich für die *Mydriatica*: Die Sympathicusreizmittel werden schneller an die Modellmembran adsorbiert und schneller wieder ausgewaschen als die Parasympathicolytica. Tyramin hat von allen geprüften Sympathicusreizmitteln die kürzeste Adsorptionszeit und wird am schnellsten wieder ausgewaschen. Dem entspricht, daß Tyramin (unter dem Namen „Mydrial") das zur Zeit geeignetste Präparat zur diagnostischen Pupillenerweiterung ist. Auch die große Haftfestigkeit von Atropin und Scopolamin steht in guter Übereinstimmung mit der langen Wirkungsdauer dieser Medikamente. Beim Homatropin stimmen physikalisch-chemisches Verhalten und Wirkungsdauer dagegen nicht überein. Möglicherweise wird das Homatropin im Körper derart

verändert, daß es nicht mehr mydriatisch wirkt, obwohl es noch an der Zellmembran haftet.

Für die *Miotica* fand sich nur beim Pilocarpin eine Übereinstimmung mit dem Verhalten am lebenden Organismus. Medikamente, die durch Hemmung der Cholinesterase wirken, werden zwar schnell wieder aus der Membran ausgewaschen. Sie wirken jedoch dadurch länger im Organismus nach, daß sie Veränderungen hinterlassen, die nur langsam reversibel sind.

Literatur.

Fanta, H.: Die Wirkungsweise des Pilocarpins bei normalen Augen. Wien. klin. Wschr. **1949**, 175. — Fleckenstein, A., H. Günther u. H. J. Winker: Adsorption und Haftfestigkeit pharmakologisch aktiver Alkaloidkationen an der Kollodiummembran. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **214**, 38 (1951). (Hier auch Literaturhinweise zu sonstigen Untersuchungen an der Kollodiummembran.) Knüpffer, N.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung neuer Glaukommittel. Klin. Mbl. Augenheilk. **121**, 349 (1952). — Oettingen, W. F. v.: Die Atropingruppe. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, S. 31. Berlin: Springer 1937. — Thiel, R.: Über die pupillenerweiternde Wirkung verschiedener Sympathicusreizmittel (Aryl-alkylamine). Klin. Mbl. Augenheilk. **108**, 10 (1942). — Velhagen, K.: Zur Untersuchung der isolierten Irismuskeln im pharmakologischen Versuch. Arch. Augenheilk. **107**, 172 (1933). – Die Grundlagen der okulären Pharmakologie und Toxikologie des Carbaminoylcholins (Lentin, Doryl). Arch. Augenheilk. **107**, 319 (1933).

Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Jaeger und Dr. Hans-Joachim Winker,
Heidelberg, Univ.-Augenklinik, Bergheimer Str. 20.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 415—426 (1955).

Aus der Universitäts-Augenklinik in Münster (Direktor: Prof. Dr. W. Riehm).

Die Doppelbrechung von Sklera und Cornea.

Von

H. Pau.

Mit 7 Textabbildungen.

Makroskopisch besehen, scheint die Lederhaut gegen die Hornhaut plötzlich und scharf abgegrenzt zu sein; bei der feingeweblichen Untersuchung jedoch kann der Übergang von der einen in die andere kaum genau angegeben werden. Collin konnte nun bereits zeigen, daß im polarisierten Licht an in Formol gehärteten Gefrierschnitten die skleralen Fasern das Licht ausgesprochener doppelt brechen als die cornealen Lamellen. Von Verrijp und Duyster wurde dann bei Untersuchungen über die sog. „Spannungsdoppelbrechung" der Cornea festgestellt, daß das von Fleischl beschriebene zwischen gekreuzten Nicolschen Prismen auftretende dunkle Kreuz in der Hornhaut schon bei einem Druck von 20 cm H_2O auftritt, d. h. dann, wenn die Hornhautfalten gerade verschwunden sind. Es zeigte sich, daß bei der Lederhaut zwischen der Doppelbrechung und dem Faserverlauf ein gewisser Zusammenhang besteht. Uki fand im hinteren, mit Glycerin durchsichtig gemachten Anteil der Hundesklera im polarisierten Licht eine Kreuzfigur und eine Interferenzfarbe, woraus auf eine regelmäßige Micellarstruktur geschlossen wird. Im folgenden soll nun auf die Frage der Doppelbrechung von Sklera und Cornea genauer eingegangen werden.

Methode.

Wir fertigten Gefrierschnitte von Hornhaut-Skleraabschnitten an, die zum Teil in 10%igem Formalin und in der aufsteigenden Alkoholreihe gehärtet wurden. Später haben wir dann auch Celloidinschnitte verwandt. Die Untersuchungen erfolgten mit dem Mikroskop Stativ W von *Carl Zeiss*; bei der Einstellung wurden das Kompensatorplättchen mit der Fassung des Polarisators und der Analysator so gegeneinander gedreht, daß sich die Schwingungsrichtung von Analysator und Polarisator kreuzten.

1. Normale Befunde.

Ergebnisse. Für das Untersuchungsergebnis war es von untergeordneter Bedeutung, ob es sich bei dem benutzten Material um unbehandelte frische Gefrierschnitte oder um fixierte (Formalin, Alkohol) Präparate handelte. Die Doppelbrechung war zwar im Nativpräparat im ganzen stärker, doch blieb das Stärkeverhältnis der verschiedenen Abschnitte zueinander auch nach Fixierung unverändert und gut erkennbar. Es verhielten sich die untersuchten Augen von höheren Säugetieren (Rind, Kalb, Pferd, Schwein) polarisationsoptisch genau so wie die von Menschen.

An Embryonalschnitten läßt sich eine Doppelbrechung gewisser Gewebsareale in der Augenhöhle etwa vom 3. Fetalmonat an nachweisen. Am stärksten tritt sie hier im Bereiche der Knochen und etwas geringer in den Gebieten mit straffem Bindegewebe sowie der Leder- und Hornhaut auf. Ein polarisationsoptischer Unterschied zwischen Hornhaut und Lederhaut besteht während dieser Zeit noch nicht.

Anders liegen die Verhältnisse beim jugendlichen und erwachsenen Individuum; hier läßt sich mit Hilfe der Polarisation zeigen, daß die Fasern der Sklera

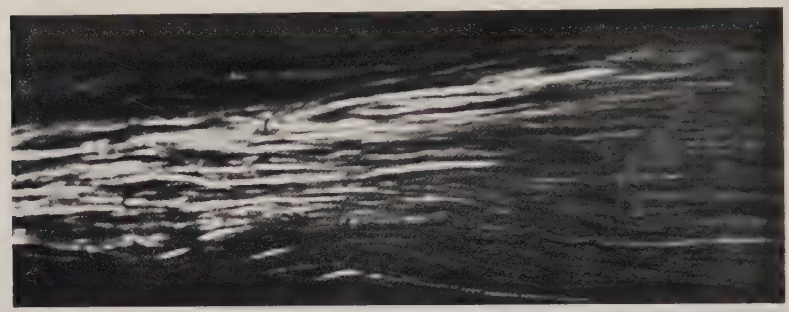

Abb. 1. Die Cornea-Skleralgrenze (Mensch); links Sklera, rechts Cornea im polarisierten Licht. Vergr. 1 : 60.

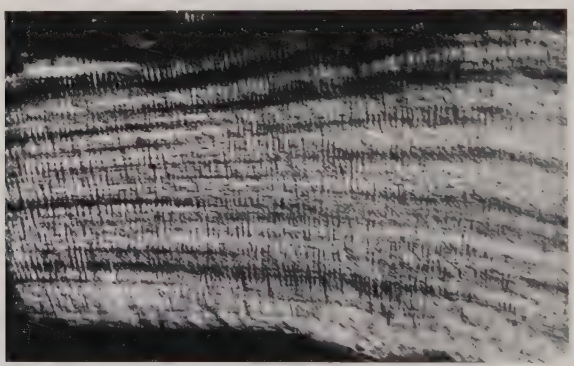

Abb. 2. Cornea des Kalbes im polarisierten Licht. Vergr. 1 : 100.

erheblich stärker doppelbrechen als die der Cornea und daß jene ziemlich plötzlich in diese übergehen (Abb. 1). Bei entsprechender Einstellung wird dabei sichtbar, daß die Cornealamellen eine äußerst feine Wellung aufweisen, die durch die ganze Dicke der Hornhaut genau gleichförmig verläuft und damit eine feine gleichmäßige Querstreifung der Hornhaut bedingt (Abb. 2). Zwar ist eine solche Faserwellung auch in dem Skleraabschnitt vorhanden, sie verläuft aber hier weit unregelmäßiger und ist auch da, wo sie relativ gleichmäßig quer durch die ganze Lederhaut zieht, wesentlich gröber. Das zwischen den einzelnen Wellenlängen von Lederhaut- und Hornhautfasern bestehende Verhältnis beträgt in bezug auf Amplitude etwa 4 : 1 und hinsichtlich der Frequenz etwa 1 : 4. Am Limbus wird der Übergang der feinwelligen Hornhautfasern in die zum Teil zunächst noch fein- zum Teil aber auch schon grobwelligen Sklerafasern deutlich (Abb. 3). Eine sehr

starke Doppelbrechung zeigen außer der Sklera sowohl die von ihr abgehenden Augenmuskelsehnen als auch die Muskeln selbst. Auch an den Sehnervenscheiden (Dura) und an dem Bindegewebe der Nervensepten ist eine erhebliche Doppelbrechung festzustellen. Noch deutlich, aber etwas weniger stark doppelbrechend, wirken (nur) die obersten Schichten des Hornhaut-Bindehautepithels, die Descemetsche Membran, die Zonulafasern und die Linsenkapsel.

Besprechung der Ergebnisse. Da die Polarisation eine strukturelle Ordnung anzeigt, muß bei der sehr starken Doppelbrechung der Lederhaut des Erwachsenen diese auch eine regelmäßige Anordnung und Ausrichtung von Molekülen aufweisen, die derjenigen von Kristallen ähnelt. Man wird bei der bestehenden Faserstruktur an eine Drahtstruktur (Regelmäßigkeit in einer Richtung) erinnert. Bei der weniger doppelbrechenden Hornhaut und auch der ausgetrockneten und entzündlich veränderten Lederhaut (s. unten) liegt offenbar eine geringere strukturelle Ordnung und Ausrichtung der Moleküle in den einzelnen Fasern vor. Es besteht dabei ein vergleichsweise mehr glasiger Zustand (also der einer festen Flüssigkeit).

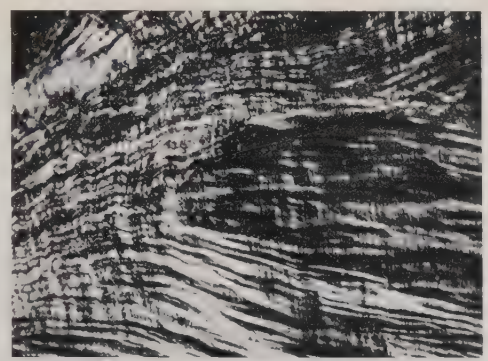

Abb. 3. Übergang der feinen Wellung der Hornhautlamellen in die gröbere der Sklerafasern (Polarisation). Limbus: rechts Cornea, links Sklera. Vergr. 1 : 100.

Die Hornhautlamellen untereinander zeigen in ihrem polarisationsmikroskopischen Bilde eine außerordentlich starke Gleichförmigkeit. Die völlig gleichmäßige Wellung der Hornhautfasern eines Querschnittes imponiert als feine Querriffelung der ganzen Hornhautdicke. Diesem gleichförmigen Aufbau dürfte die Cornea zum großen Teil ihre Durchsichtigkeit verdanken. Es sei hier hingewiesen auf die elektronenmikroskopischen Befunde von Schwarz, die für die Corneafibrillen in bezug auf die Schwankungsbreite der Dicke und den Versilberungsmodus vom Embryo bis zum Erwachsenen ein gleiches Verhalten und damit die Corneagrundsubstanz als ein auf embryonaler Stufe stehengebliebenes Gewebe aufzeigen.

Verschieben sich die Hornhautfasern etwas gegeneinander, was z. B. durch stärkere Druckerhöhung oder durch Entquellung in hypohypertonischen Lösungen, bei Endothelläsion usw. geschehen kann, dann erscheint die Cornea je nach dem Ausmaß der Verschiebung grau bis weiß. Gerade die Quellungstrübungen lassen aber erkennen, daß die Regelmäßigkeit der Faseranordnung nur ein Faktor für die Durch-

sichtigkeit der Hornhaut ist, neben dem noch der physikalisch-chemische Aufbau der Einzelfaser eine bedeutende Rolle spielt (s. unten).

Anders als bei der Cornea liegen die Verhältnisse bei der Sklera: ihre im polarisierten Licht deutlich erkennbare grobe Faserwellung verhält sich in ihrer Frequenz gegenüber der der Cornea etwa wie 1 : 4, in ihrer Amplitude etwa wie 4 : 1. Trotz einer auch hier erkennbaren Gleichförmigkeit der Wellungen ist die Länge der einzelnen Wellen der einen Faser gegenüber der der benachbarten immer etwas unterschiedlich. Hinzu kommt noch die, auch im Sagittalschnitt zu beobachtende, mehr oder weniger starke Durchkreuzung von Faserbündeln verschiedener Richtungen. Im Flachschnitt zeigt auch die Cornea eine starke Verschiedenheit der Faserrichtung der Lamellen.

Daß die Sklera stets weiß erscheint, wird darauf zurückgeführt, daß das Licht von den sich überkreuzenden Faserbündeln unregelmäßig zurückgeworfen wird (Eisler). Nun weisen aber die gleiche weiße Farbe beispielsweise auch die *parallel* verlaufenden bindegewebigen Augenmuskelsehnen auf, und umgekehrt verschwindet das Weiß der Sklera oft mehr oder weniger stark z. B. bei Austrocknung sowie bei und nach Entzündungen (s. unten). Diese Tatsachen machen deutlich, daß es in erster Linie der physikalisch-chemische Aufbau der Skleralamelle sein muß, der die optisch rauhe Oberfläche bedingt. Die weiße Farbe der Lederhaut (der Sehnen usw.) entsteht dann durch unregelmäßige Reflexion, d. h., durch von den einzelnen Lederhautfasern diffus zurückgeworfenes Licht, wobei die Skleralamelle auf Grund ihres physikalisch-chemischen Aufbaues ein starkes Reflexions- (und Absorptions-) vermögen besitzt. Es besteht somit in der Lederhaut eine relative Unordnung in bezug auf die Lage der Fasern zueinander, dagegen eine große strukturelle Ordnung und regelmäßige Ausrichtung von Molekülen in den einzelnen Fasern (starke Doppelbrechung). Umgekehrt liegt in der Hornhaut in sagittaler Richtung eine deutliche Ordnung und Gleichförmigkeit in der Wellung der Fasern untereinander vor, bei einer geringeren strukturellen Ordnung, d. h. einer unregelmäßigeren Anordnung der Moleküle in den einzelnen Fasern selbst (geringere Doppelbrechung).

2. Austrocknung.

Von F. P. Fischer wurde das Zustandekommen der von R. H. Kahn entdeckten — bei Austrocknung auftretenden — Skleraflecken genauer untersucht. Es stellte sich dabei heraus, daß die Sklera bei starker Unter- bzw. Überschreitung (40—90%) ihres normalen Wassergehaltes durchsichtiger wird. Eben durchsichtige Skleren waren um 30% wasserärmer als die normalen. Nach Fischer dürfte bei der Entquellung der Sklera eine Erhöhung des Dispersionsgrades mit Gleichordnung der Teilchengröße stattfinden.

Ergebnisse. Es wurden die bei der Skleraaustrocknung (unter Wärmeeinwirkung) auftretenden durchsichtigen Stellen, die wegen der hier schwarz durchscheinenden Aderhaut leicht erkennbar sind, gefriergeschnitten und in Wasser, Formalin, Glycerin und Alkohol polarisationsmikroskopisch untersucht. Sie zeigten, abgesehen von einer stellenweise leichten Herabsetzung der Doppelbrechung, im wesentlichen das gleiche Verhalten wie die normale weiße Lederhaut.

Sodann wurden die Gefrierschnitte, ohne erst in einer Flüssigkeit aufgefangen worden zu sein, direkt auf den Objektträger gebracht. Jetzt ist, verglichen mit der undurchsichtigen, stark doppelbrechenden weißen Lederhaut, die allmählich durchscheinend werdende (dunklere) Stelle schon ganz erheblich schwächer doppelbrechend als jene. Die Grenze zwischen beiden Bereichen ist nicht nur

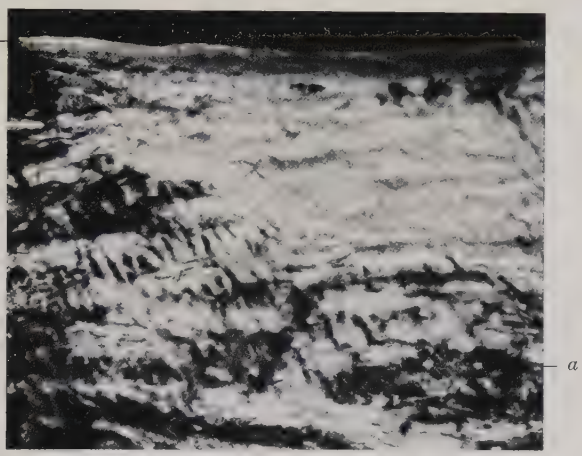

Abb. 4. Schräge Grenze bei *a* zwischen normal doppelbrechender und ausgetrocknete geringer doppelbrechender Sklera vom Schwein (Polarisation). Vergr. 1 : 100.

makroskopisch, sondern auch mikroskopisch — was die Doppelbrechung anbelangt — als ziemlich scharf erkennbar (Abb. 4). Bei Zunahme ihrer Durchsichtigkeit (Schwarzfärbung), d. h. also bei ihrer stärkeren Austrocknung, weisen die betroffenen Sklerapartien neben der fortschreitenden Abnahme ihrer Doppelbrechung auch noch andere wesentliche Abweichungen in ihrem normalmikroskopischen und polarisationsmikroskopischen Verhalten auf: je nach dem Ausmaße der Durchsichtigkeit (also Austrocknung) fanden sich in ihnen keine oder nur noch vereinzelte doppelbrechende, parallel verlaufende Bündel von Sklerafasern, oder es endeten diese hier (Abb. 5). Statt ihrer stellte sich ein im polarisierten Licht schmutzig gelb schimmerndes vollkommen unregelmäßiges Gewirre dünnster Fasern dar, das zum Teil aufgeknäult erschien. Diese Fasermassen lassen weder eine bestimmte Ordnung, noch ihre Herkunft erkennen. In Fällen, in denen die Durchsichtigkeit der Lederhaut gerade begann, fanden sich diese unregelmäßig verlaufenden gelben Fasern immer an den Rändern der normalen Faserbündel bzw. zwischen diesen liegend vor (Abb. 5). Wo es zu einer besonders starken und ziemlich schnellen Austrocknung — und somit Durchsichtigkeit — der Lederhaut gekommen war, hatten die sonst geordneten doppelbrechenden Fasern ein amorphes Aussehen angenommen (Abb. 5) oder sich gar in feinste Granula aufgelöst (Abb. 5), die den Eindruck einer denaturierenden Entmischung machen. Daß es sich bei ihnen um die ehemaligen Sklerafibrillen handelt, kann

nur noch an der Lage erkannt bzw. aus dem direkten Übergang der normalen doppelbrechenden Fibrillen in die „amorphe" Zone geschlossen werden (Abb. 5).

Gibt man auf solche licht- und polarisationsoptisch schwer veränderte, trockene Partien einen Tropfen Flüssigkeit, dann stellt sich bei den bereits geringer doppelbrechenden Fasern praktisch sofort die normale Doppelbrechung wieder ein, die unregelmäßigen, wirren gelben Faserpartien quellen in Minuten, oft in Sekunden — manchmal explosionsartig — wieder auf, straffen sich zu weitgehend normalen, parallel verlaufenden Faserbündeln und brechen auch wieder normal doppelt. Selbst die amorph erscheinenden Granula beginnen bei Flüssigkeitsaufnahme sofort zu quellen, und es kommt auch hier großenteils zur Wiederher-

Abb. 5. Ausgetrocknete, polarisationsoptisch als Granula erscheinende Sklerafasern vom Schwein. Vergr. 1 : 150.

stellung von Faserform und Doppelbrechung. Allerdings findet diese vollkommene Regeneration nicht in allen Fällen bzw. nicht immer im ganzen Bereiche des veränderten (ausgetrockneten) Areals statt. An den Stellen der „Granulationsbilder" kommt es außer zu wieder normal erscheinenden Lamellen zu Bezirken mit polarisationsoptisch nur kurzen Strich- bzw. dickeren Punktbildern, das bedeutet, daß die Doppelbrechung sich nur an einzelnen Punkten schwach wieder herstellt; Lamellen bzw. geordnete Fasern sind hier nicht mehr erkennbar. Auch im normalen Lichtmikroskop liegen an solchen Stellen lediglich grau-gelbliche granuliert erscheinende (Detritus) Gewebsbröckel. Mit der Flüssigkeitsaufnahme in die Fasern kommt es gleichzeitig zu einer stärkeren Luftabgabe, die sich in dem Auftreten zahlreicher kleiner und größerer Bläschen äußert.

Besprechung der Ergebnisse. Bei Austrocknung der Cornea (durch Koma, Narkose oder experimentell verursacht) geht die weiße Farbe verloren, die Sklera wird durchsichtig und erscheint jetzt infolge des Durchschimmerns der Aderhaut grau-blau-schwarz. Fischer nimmt an, daß die Durchsichtigkeit der Lederhaut bei Austrocknung dadurch entsteht, daß bei der Entquellung eine Gleichordnung der Teilchengröße mit Erhöhung des Dispersionsgrades statthat. Die vorliegenden Be-

funde ergeben das Gegenteil: bei der Austrocknung kommt es zunächst zur Herabsetzung und dann sogar zu einem fast vollständigen Verschwinden der Doppelbrechung. Es geht also die strukturelle Ordnung und Ausrichtung von Molekülen verloren. Aber auch die mikroskopisch zu sehende regelmäßige Anordnung der Fasern (Faserbündel) macht meistens einer regellosen, wie Glaswolle anmutenden Unordnung der jetzt aufgesplitterten, polarisationsoptisch gelb-grau erscheinenden Lederhautfasern Platz oder wird seltener abgelöst durch eine zum Teil sogar irreversible Abänderung, die wie eine Entmischung erscheint und im polarisierten Licht ein granuliertes feinpunktförmiges Bild ergibt. Es stellt sich also mit zunehmender feinstruktureller (molekularer) und grobstruktureller (faseriger) Unordnung durch Austrocknung ein fortschreitendes Durchsichtigwerden der Sklera ein. Die durch Eintrocknung bedingten Veränderungen sind fast ganz reversibel. Auch in vivo werden die Skleren nach Beendigung der Austrocknung stets wieder weiß. Diese Beobachtung macht deutlich, daß es nicht — jedenfalls nicht in erster Linie — auf die Überkreuzung der Sklerafaserbündel und eine dadurch bedingte Lichtreflexion zurückzuführen ist, daß die Lederhaut (wie auch die Sehnen, die Dura usw.) weiß erscheint, sondern es vielmehr hauptsächlich auf (die chemische Zusammensetzung und) die physikalische Anordnung der Teilchen (Moleküle) in den einzelnen Fasern ankommt, durch welche die optisch rauhe Oberfläche mit diffuser Reflexion (weiße Farbe) entsteht. Parallel mit dem Verlust der weißen Farbe geht auch der Verlust der Doppelbrechung der Sklerafasern einher, und umgekehrt stellt sich beim Wiederaufquellen durch Befeuchtung gleichzeitig mit der Weißfärbung auch die Doppelbrechung wieder ein. Es hat danach den Anschein, als ob in der Lederhaut die starke Doppelbrechung gleicherweise an eine geordnete Ausrichtung der Moleküle gebunden sei, wie das starke Reflexionsvermögen (die optisch rauhe Oberfläche), beides also verschiedene Erscheinungsbilder struktureller Ordnung seien.

Bei einer Störung der strukturellen Ordnung kommt es nicht nur zu optischen (Verlust von Doppelbrechung und weißer Farbe) sondern auch zu mechanischen Veränderungen: die Lederhaut wird gummiartig, zäh, dünn, sie schrumpft etwas ein, ihre Elastizität erhöht und ihre Dehnbarkeit verringert sich, sie wird fester und läßt sich bei Belastung nur schwer zerreißen, dafür aber leichter schneiden (F. P. Fischer). Das sind alles Veränderungen, wie sie sowohl optisch als mechanisch stets — z. B. bei der Diathermiekoagulation der Sklera (Amotiooperation usw.) — festgestellt werden können.

Histologisch konnte Fischer den durchsichtig gewordenen Stellen nicht ansehen, daß sie durchsichtig waren. Auch in den wiedergegebenen Fällen wurden die durchsichtigen Skleralamellen beim Einbringen in

Formalin oder Glycerin, ja, sogar in 40%igen Alkohol wieder undurchsichtig. Gleichzeitig verschwanden die beschriebenen mikroskopischen Veränderungen und trat die Doppelbrechung wieder auf. Die getrockneten Fasern hatten verfügbares Wasser aus den Lösungen an sich gerissen und dadurch ihre restitutio bewirkt.

3. Pathologische Befunde.

Die Farbänderung nach starker Skleritis wird im allgemeinen mit dem Durchschimmern der Uvea durch die jetzt verdünnte Sklera erklärt. Es ist dagegen aber zu bedenken, daß 1. auch die sehr dünnen Lederhäute von Neugeborenen, ja, sogar dünne Skleraschnitte (15 μ) noch relativ weiß erscheinen und 2. die infolge der vorausgegangenen Krankheit verdünnte Sklera narbig verändert ist und damit eigentlich eher lichtundurchlässiger geworden sein sollte. Wir erinnern hier an die Hornhautnarben (Leukome). Es tauchen daher Zweifel an der Richtigkeit der bisherigen Ansicht auf, wonach die Verdünnung der Sklera als einzige Ursache für das Durchscheinen der Aderhaut hingestellt wird. Auf Grund der Befunde bei der Skleraaustrocknung soll an dieser Stelle etwas näher auf entzündliche und narbige Veränderungen eingegangen werden.

Ergebnisse. Bei frischen entzündlichen Veränderungen in Sklera (Abb. 6) und Cornea (Abb. 7) verschwindet die Doppelbrechung an den entsprechenden Stellen ganz oder doch fast ganz. Auch die in das entzündete — von Entzündungszellen durchsetzte — Areal hinein- oder aus ihm herauslaufenden Cornea- oder Sklerafasern zeigen, auch im entzündungsfreien Bereiche, eine Strecke lang eine verminderte oder aufgehobene Doppelbrechung. Kommt es allmählich zur Vernarbung, so entfällt jede Doppelbrechung in den neugebildeten Lamellen, solange noch zellige, entzündliche Produkte in oder an ihnen sichtbar sind. Nach fester Vernarbung und völliger Abheilung stellt sich die Doppelbrechung wieder ein, und zwar geschieht das offenbar um so intensiver, je weniger Zellen und je mehr zellfreie Fasern im Narbenareale zurückbleiben, und desto weniger, je mehr Zellen im Narbenbereiche erkennbar sind. Auch bei Skleraschädigung, wie sie z. B. durch Druck einer Polyviolplombe (Netzhautoperation) entstehen kann, ist in dem entsprechenden Areal die Doppelbrechung herabgesetzt.

Besprechung der Ergebnisse. Nach stärkeren Entzündungen der Skleren bleiben diese besonders in den Bereichen der sich eventuell bildenden Staphylome (aber auch beim Fehlen solcher Bildungen) etwas durchscheinender, so daß die Uvea bald mehr, bald weniger blaugrau-schwarz durchschimmert. Diese Erscheinung ist natürlich mitbedingt durch die unterschiedlich starke Verdünnung der Sklera; doch sind ähnlich dünne, jedoch nicht auf Entzündungen zurückzuführende Skleren, beispielsweise die der Säuglings- und eventuell auch der mit einer Myopie in Äquatorhöhe behafteten Augen, ganz bedeutend weißer und für die Aderhaut erheblich weniger stark durchscheinend. Auf der anderen Seite sei an die „blauen Skleren“ erinnert.

Bei Untersuchungen im polarisierten Licht stellt man in den Bereichen frischer Entzündungen sowohl bei der Sklera als auch bei der

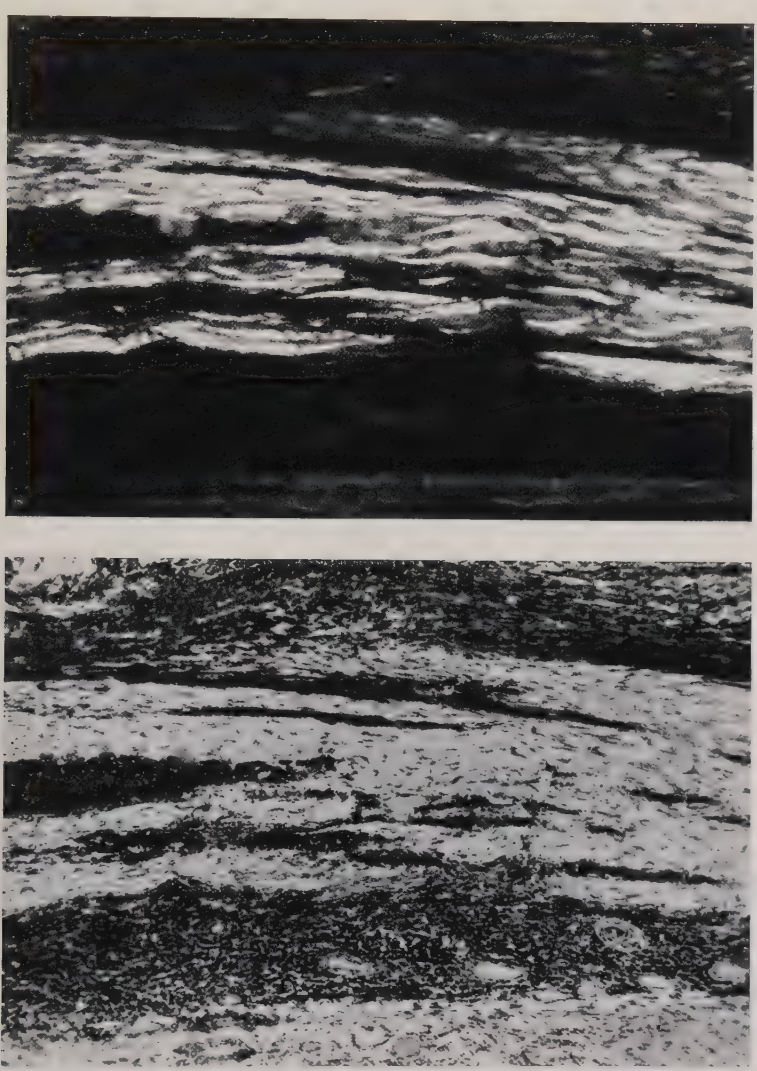

Abb. 6. Akute Skleritis (Mensch). Verschwinden der Doppelbrechung entsprechend den entzündlichen Veränderungen. Oben: polarisations-, unten: lichtoptisch. Vergr. 1 : 100.

Cornea einen weitgehenden Verlust der Doppelbrechung fest. Er ist vollständig dort, wo die Cornea-Sklerafasern von entzündlichen Infiltrationen durchsetzt sind, und noch recht erheblich an den Stellen, an denen sich nur einzelne Entzündungszellen zwischen den Lamellen vor-

finden. Auch wenn die Hornhaut-Lederhautentzündung schon in Vernarbung übergeht, besteht in den befallenen Arealen der Ausfall der Doppelbrechung noch fort, und zwar sind hier nicht nur das neuentstandene Bindegewebe, sondern darüber hinaus auch die noch vor-

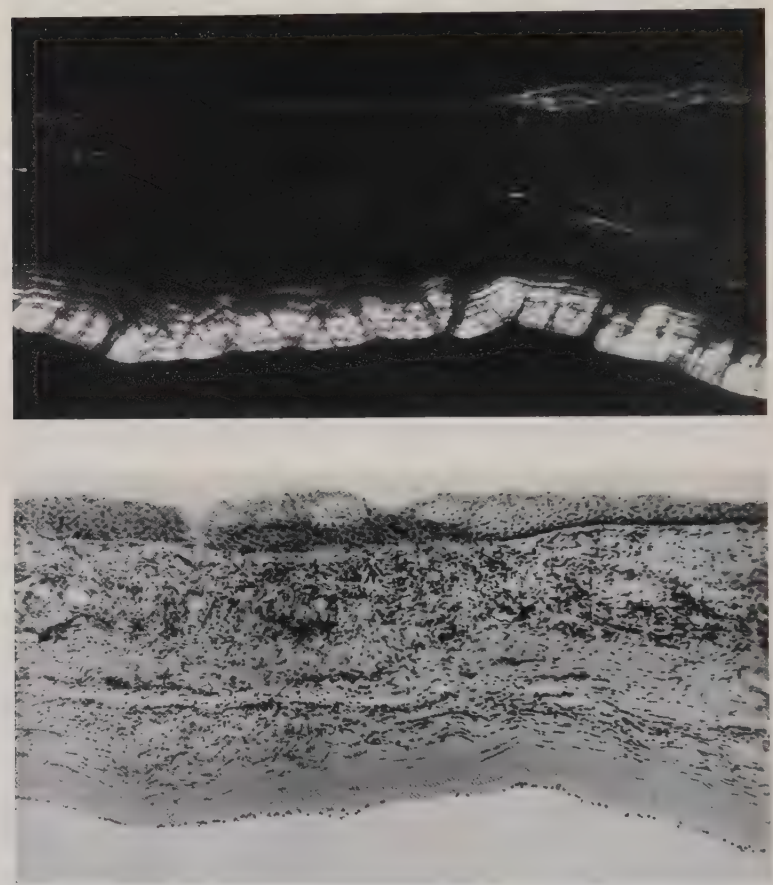

Abb. 7. Akute tiefe Keratitis (Mensch). Verschwinden der Doppelbrechung entsprechend den entzündlichen Veränderungen. Oben: polarisations-, unten: lichtoptisch. Vergr. 1 : 80.

handenen Cornea-Skleralamellen weitgehend von dem Verlust betroffen. Bei der festen, endgültigen Vernarbung hängt das Ausmaß der Doppelbrechung im wesentlichen von der Art der Narbe ab: bei reichlicher Faserbildung und geringer (entzündlicher) Zellbeteiligung erfolgt eine umfangreichere und umgekehrt bei stärkerer Zellbeteiligung (Ansammlung) eine geringe oder überhaupt keine Wiederherstellung. Bei der

normalerweise sehr stark doppelbrechenden Sklera kommt es, wie schon bei der „Austrocknung" ausführlich dargestellt, mit dem Verlust der Doppelbrechung auch zum Verlust der weißen Farbe und zur Durchsichtigkeitserhöhung, was bei der Entzündung zusammen mit der eventuell eingetretenen Verdünnung ein Durchscheinen der Aderhautfärbung ermöglicht. Diese kann natürlich erst nach dem Verschwinden der entzündlichen Blutfülle — d. h. nach Abheilung der Entzündung — erkannt werden. Umgekehrt stellt sich bei dem gleichmäßigen Gefüge der Lamellen sowie der Klarheit der weniger stark doppelbrechenden Cornea eine Narbe als Trübung und somit als Herabsetzung der Durchsichtigkeit dar. Es ist also für die Durchsichtigkeitssteigerung nach Lederhautentzündungen neben der verminderten Dicke der Sklera noch die durch die Entzündung bzw. die Narbe bedingte Veränderung der strukturellen molekularen Ordnung verantwortlich; in ihr liegt offenbar mit eine Hauptursache sowohl für das Durchscheinendwerden der Lederhaut als auch für den Verlust der Doppelbrechung.

Daß nicht etwa der zelligen Infiltration bzw. der Beteiligung von Zellen als solchen eine maßgebliche Rolle bei dem Verlust der Doppelbrechung zugeschrieben werden darf, ersieht man am besten bei der Druckschädigung der Lederhaut (Aufdrücken einer Polyviolplombe bei Netzhautoperationen); hierbei kommt es nämlich gleichzeitig mit dem Verlust der Sklerazellen zu einer Verminderung der Doppelbrechung.

Zusammenfassung.

Etwa ab dem 3. Embryonalmonat beginnt eine Doppelbrechung von Lederhaut und Hornhaut. Diese ist nach der Geburt bei Säugetieren in der Sklera wesentlich stärker als in der Cornea. Die Grenze zwischen beiden ist polarisationsoptisch gut erkennbar. Die Hornhaut zeigt im Sagittalschnitt eine feine Querstreifung infolge der gleichmäßigen Wellung ihrer Lamellen. Eine solche Querstreifung ist auch in der Lederhaut vorhanden, hier aber gröber und unregelmäßiger. Bei Austrocknung (unter Wärmeeinwirkung) der Lederhaut vermindert sich zunächst und verschwindet dann sowohl die Weißfärbung, als auch die Doppelbrechung. Die durchscheinende Lederhaut zeigt polarisationsoptisch ein unregelmäßiges Gewirr dünnster feiner Fasern bzw. ein granuliertes Bild. Nach Befeuchtung stellt sich die normale Doppelbrechung (und Weißfärbung) weitgehend wieder her. Bei Lederhaut-(Hornhaut)-Entzündung verschwindet ebenfalls in diesem Bereich die Doppelbrechung. Auch nach Abheilung ist das entsprechende Areal häufig nur noch gering oder nicht mehr doppelbrechend. Die entsprechenden (verdünnten) Gebiete sind dann eventuell durchscheinend.

Die starke Doppelbrechung und die weiße Farbe der Lederhaut werden beide als Ausdruck struktureller (molekularer) Ordnung in den Fasern angesehen.

Literatur.

Collin, R.: C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 833 (1928). — Eisler, P.: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 1. Berlin: Springer 1930. — Fischer, F. P.: Arch. Augenheilk. **97**, 467 (1926). — Schwarz, W.: Z. Zellforsch. **38**, 78 (1953). — Uki, S.: Acta Soc. ophthalm. jap. **43**, 2404 (1939). Ref. Zbl. Ophthalm. **47**, 284 (1942). Verrijp, C. D., u. L. B. Duyster: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1935**, 1986.

Dozent Dr. H. Pau, Münster, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 427—432 (1955).

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. R. Schoen) und der Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. W. Hallermann) der Universität Göttingen.

Studien über das Glucosamin des Glaskörpers.

I. Mitteilung.

Die Glucosaminbestimmung im Rinderglaskörper.

Von

H. Südhof und G. Schweer.

Durch die in jüngster Zeit erzielten Fortschritte der Biochemie der Schleimstoffe (Blix, Meyer, Pirie, Suzuki u. a.) haben die hiermit in Zusammenhang stehenden Probleme nicht nur für die theoretische, sondern auch für die praktische Medizin zunehmende Bedeutung erlangt. Unter den erforschten Substanzen dieser großen Stoffklasse ist vor allem durch die Arbeiten von Meyer die Hyaluronsäure mit am meisten bekannt geworden. Dieses saure Mucopolysaccharid macht nicht nur einen großen Anteil der Glaskörpersubstanz aus, sondern ist darüber hinaus wohl auch in erster Linie für die stofflichen Besonderheiten verantwortlich zu machen, durch die dieses Organ auch in morphologischer Hinsicht eine Sonderstellung einnimmt (Pirie).

Neben der theoretischen Biochemie hat sich nun in letzter Zeit auch die Ophthalmologie selbst mit der Hyaluronsäure des Glaskörpers beschäftigt, in der Erwartung, hierdurch vielleicht weitere Hinweise auf manche noch ungelöste Probleme der Physiologie und Pathologie des Sehorgans (Glaukom, Glaskörpertrübungen, Netzhautablösung u. a.) zu gewinnen.

Abgesehen von der Erforschung der kolloidchemischen Besonderheiten der Glaskörperhyaluronsäure durch Viscositätsmessungen, Trübungsteste usw. besteht die Möglichkeit, die hier in Frage kommenden Probleme durch die weit exaktere chemische Analyse der einzelnen Hyaluronsäurebestandteile — der Glucuronsäure und des N-Acetyl-Glucosamins — anzugehen.

Während es nun für die Glucuronsäure bisher noch kein streng spezifisches Analysenverfahren gibt und ihre Bestimmung im Glaskörper zudem durch die Schwierigkeit einer genügend schonenden Aufschließung des Glaskörpers in Frage gestellt wird, liegen hier die Verhältnisse für das Glucosamin weit günstiger. Allerdings hafteten dem ursprünglich von Elson und Morgan angegebenen Bestimmungsverfahren vor allem bezüglich der Dauer des Analysenganges und der Beständigkeit des zu

photometrierenden Farbwertes eine Reihe von Mängeln an, die auch durch die mitgeteilten zahlreichen Modifikationen (Boyer, Hewitt, Jacobs, Johnston, Jorps, Nilsson, Palmer, Rimington, Schloss) bisher nicht völlig abgestellt werden konnten. Nachdem einer von uns kürzlich eine weitere Modifikation zur Glucosaminbestimmung im Serum angegeben hat (Südhof und Petrovic), die alle diese Nachteile vermeidet, haben wir uns jetzt bemüht, dieses Verfahren auch auf die Anwendbarkeit für Glaskörperanalysen auszubauen. Wir hoffen damit dem biochemisch interessierten Ophthalmologen eine relativ einfache Methode zur weiteren Erforschung dieses interessanten Gebietes in die Hand zu geben.

A. Reagenzien.

1. 8 n HCl p. a.
2. 1 n HCl p. a.
3. Etwa 4 n NaOH p. a. (so eingestellt, daß bei Zugabe von 10,0 cm³ der NaOH zu 5,0 cm³ 8 n HCl die Reaktion eben im Sauren bleibt).
4. 1 n NaOH p. a.
5. *Phenolphthaleinlösung:* 0,1 g kristallisiertes Phenolphthalein wird in 10,0 cm³ 96%igem Alkohol p. a. gelöst. Die Lösung wird jeden 7. Tag erneuert.
6. *Acetylacetonlösung:* 1,0 cm³ Acetylaceton („Merck" Nr. 23) wird im Meßkolben in 50,0 cm³ 0,5 n Na_2CO_3 p. a. gelöst. Die Lösung wird im Eisschrank aufbewahrt und jeden 3. Tag erneuert.
7. Ehrlichs *Reagens:* 1,6 g zweimal umkristallisierter p-Dimethylaminobenzaldehyd („Merck" Nr. 3057) werden in 60,0 cm³ 96%igem Alkohol p. a. gelöst und mit 60,0 cm³ konzentrierter Salzsäure p. a. versetzt.
8. *Glucosamin-hydrochlorid-Standardlösung:* 100,0 mg Glucosamin-HCl (Schuchardt, München) werden im Meßkolben in 500,0 cm³ aqua dest. gelöst und der Lösung 0,5 cm³ Chloroform zugesetzt. Diese Lösung ist im Eisschrank 4 Tage haltbar.

B. Methodik.

Rinderaugen, den Tieren wenige Minuten nach dem Tode entnommen, werden alsbald in das Gefrierfach eines elektrischen Kühlschrankes (Temperatur etwa minus 10—15° C) gelegt. Die Bulbi der nach etwa 2—3 Std hartgefrorenen Augen werden dann in Äquatorhöhe zirkulär eröffnet und jeweils der vordere, die Hornhaut enthaltende Abschnitt heruntergeklappt. Nach Entfernung der Linse und des corpus ciliare mit der Pinzette wird der gefrorene Glaskörper ausgehülst und mittels Filtrierpapier von anhaftendem Pigmentepithel und Netzhautanteilen bestmöglich gesäubert. Die durch anschließendes Filtrieren der mit einem stumpfen Instrument zerkleinerten Glaskörper gewonnene wasserklare Flüssigkeit wird gut durchmischt und sofort der Hydrolyse unterzogen.

Alle folgenden chemischen Operationen (Hydrolyse, Neutralisation, eigentliche Glucosaminbestimmung siehe unten) werden am zweckmäßigsten in dickwandigen

Reagensgläsern aus Jenaer Glas mit langem Normalschliff und einem Fassungsvermögen von 40,0—50,0 cm³ (in der Folge als Hydrolysenröhrchen bezeichnet) durchgeführt. Bei fest eingedrücktem Stopfen ist so der sichere Abschluß des Reaktionsgemisches bei allen Temperaturen des Analysenganges gewährleistet.

Zur Hydrolyse werden je 5,0 cm³ Glaskörperflüssigkeit in Hydrolysenröhrchen pipettiert, mit je 5,0 cm³ 8 n HCl versetzt und gut verschlossen 8 Std. im kochenden Wasserbad exponiert. Danach werden die Ansätze unter der Wasserleitung abgekühlt und die nach dem Hydrolysieren sichtbare Flockung durch leichtes Schütteln beseitigt.

Nunmehr wird die an den Schliffflächen der Stopfen anhaftende Flüssigkeit mit aqua dest. in die Hydrolysenröhrchen gespült und die Ansätze mit je 1 gt. Phenolphthaleinlösung versetzt. Darauf folgt die grobe Neutralisation durch Zugabe von je 10,0 cm³ der etwa 4 n NaOH. Anschließend wird mit 1 n NaOH bis zum Auftreten der Rotfärbung direkt im Hydrolysenröhrchen titriert und dann der Ansatz mit 1 n HCl auf den Tropfen genau ins eben saure Milieu zurückgebracht. Der Inhalt der Hydrolysenröhrchen wird jetzt in je einen 50,0 cm³ Meßkolben überspült. Nach Auffüllen zur Marke mit aqua dest. und gutem Durchmischen wird nun in einem aliquoten Teil des Ansatzes die eigentliche Glucosaminbestimmung durchgeführt.

Hierzu werden je 5,0 cm³ der Lösung in Hydrolysenröhrchen pipettiert, mit je 2,0 cm³ Acetylaceton versetzt und gut verschlossen 20 min im kochenden Wasserbad exponiert. Die Ansätze werden dann unter der Wasserleitung abgekühlt, darauf mit je 12,0 cm³ 96%igem Alkohol p. a. und 2,0 cm³ Ehrlichs Reagenz versetzt, und der Inhalt der wieder gut verschlossenen Röhrchen durch kräftiges Schütteln gemischt. Nach 45 min langem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird die Extinktion bei Filter Hg 546 bei 1,0 cm Schichtdicke am Eppendorf-Photometer bestimmt.

Zur Aufstellung der Eichkurve werden 5,0 bzw. 10,0 cm³ der Glusosamin-hydrochlorid-Standardlösung in 50,0 cm³ Meßkolben pipettiert, mit je 5,0 cm³ der 8 n HCl versetzt und zur Neutralisation in gleicher Weise, wie oben bei den Glaskörperansätzen beschrieben, weiterbehandelt. Je 5,0 cm³ dieser schließlich mit aqua dest. zur Marke aufgefüllten Ansätze enthalten dann 100 bzw. 200 γ Glucosamin-hydrochlorid. Als Photometerleerwert dient sowohl für die Glaskörper- als auch für die Eichansätze eine gleich behandelte Probe, die statt der Glucosaminhydrochloridlösung aqua dest. enthält.

Da die Glaskörperansätze nach der Hydrolyse eine gelbe Eigenfarbe zeigen, die eine Erhöhung der Extinktionswerte — etwa 1—5 γ Glucosamin-hydrochlorid/cm³ entsprechend — bedingt, ist es zweckmäßig, bei jedem Analysengang von Anfang an 2 Nebenansätze mitlaufen zu lassen,

von denen der erste in allen Punkten den beschriebenen Glaskörperansätzen entspricht, der zweite jedoch statt Glaskörperflüssigkeit aqua dest. enthält. Beide Ansätze werden später bei der eigentlichen Glucosaminbestimmung statt mit den Reagentien nur mit deren Lösungsmitteln versetzt, der erste Ansatz gegen den als Leerwert dienenden zweiten photometriert und der hierbei gefundene Extinktionswert von den Extinktionswerten der Hauptansätze in Abzug gebracht.

Bei Einhaltung der hier angegebenen Volumina entspricht der auf der Eichkurve abgelesene und mit 2000 multiplizierte Wert für Glocosaminhydrochlorid dem γ-Gehalt je Kubikzentimeter Glaskörperflüssigkeit.

C. Besprechung.

1. Hydrolyse. Wir haben uns in eingehenden Modellversuchen von der Vollständigkeit der angegebenen Hydrolyse überzeugt. Glucosamin wird hierbei nicht zerstört. Selbst nach 16stündiger Hydrolyse von Eichlösungen trat unter diesen Bedingungen keine Abnahme im Glucosamingehalt auf.

2. Neutralisation. Einer der wesentlichen Vorteile der hier mitgeteilten Methode scheint uns in der Handhabung der Neutralisation zu liegen. Schon Palmer und Mitarbeiter haben darauf hingewiesen, daß die Neutralisation des sauren Hydrolysates allein durch Zugabe einer eingestellten Laugenmenge unzureichend ist. Diese Autoren gehen nun so vor, daß sie ein bestimmtes dem vorher verdünnten Hydrolysat entnommenes Volumen gegen Methylrot mit 0,25 n NaOH titrieren und danach einen aliquoten Teil des Hydrolysates mit 98—99% der bei der Titration benötigten Laugenmenge neutralisieren. Abgesehen von der Umständlichkeit dieses Vorgehens entstehen durch das zweimalige Pipettieren, das Ablesen des benötigten Laugenvolumens von der Bürette und die anschließende Berechnung mehrere Fehlerquellen, die bei unserem Vorgehen sicher vermieden sind.

Um das Hydrolysat durch Titration unmittelbar im Hydrolysenröhrchen zu neutralisieren, muß ein Farbindicator verwendet werden, der im Sauren farblos und außerdem ohne Einfluß auf die Glucosaminbestimmung ist. Diese beiden Bedingungen werden vom Phenolphthalein erfüllt. Glucosamin-hydrochlorid-Versuchslösungen, von denen jeweils ein Ansatz mit 1 gt. 96%igem Alkohol, der andere mit 1 gt. Phenolphthaleinlösung versetzt wurde, zeigten stets gleiche Extinktionswerte.

Von entscheidender Bedeutung für die Genauigkeit der Analyse ist die peinlich exakte Durchführung der Neutralisation. Der entstehende Farbwert bei der Glucosaminbestimmung ist unter anderem von den während des Analysenganges herrschenden p_H-Werten abhängig. Aus

diesem Grund müssen auch die Glucosamin-hydrochlorid-Ansätze zur Aufstellung der Eichkurve bezüglich der HCl-Zugabe und der späteren Neutralisation in gleicher Weise behandelt werden wie die Glaskörperansätze. Auch soll die Neutralisation der Ansätze einzeln erfolgen, ohne daß die Lösungen länger als einige Sekunden im alkalischen Milieu verbleiben. Demgegenüber ist nach unseren Erfahrungen die Zugabe von 1—2 gt. 1 n HCl über den Neutralisationspunkt hinaus ohne wesentlichen Einfluß auf die Bestimmungsgenauigkeit; sie sollte aber trotzdem möglichst vermieden werden.

3. Fehlerbreite. Die Fehlerbreite der angegebenen Methode liegt für Bestimmungen in Rinderglaskörperflüssigkeit zwischen 2 und 4%. Bei bisher 25 durchgeführten Doppelbestimmungen betrug die höchste Abweichung 4%.

4. Normalwert. Die mit dieser Methode an bisher 60 Rinderaugen ermittelten Werte für Glucosamin in der Glaskörperflüssigkeit liegen zwischen 81,5 und 341,0 γ/cm³. Damit wird der in der Literatur (Meyer) angegebene Streuungsbereich von 125,7—206,5 γ/g nach oben und unten beträchtlich überschritten. Auf die Angabe des arithmetischen Mittels soll bewußt verzichtet werden, da der Mittelwert in diesem Fall der wahren Sachlage nicht gerecht wird und zu der irrigen Ansicht verführen kann, die gefundenen Unterschiede stellten Zufallsstreuungen um einen allgemeingültigen Durchschnittswert dar. Unsere bisherigen Untersuchungen machen dagegen eine gesetzmäßige Abhängigkeit dieser stark differenten Glucosaminwerte in den einzelnen Glaskörpern vom Alter der Tiere sehr wahrscheinlich. Die Ergebnisse der zur Zeit unter dieser Fragestellung laufenden Versuche werden wir demnächst mitteilen.

Zusammenfassung.

Es wird eine zuverlässige Bestimmungsmethode für das Glucosamin im Glaskörper beschrieben. Die Vorteile unseres Verfahrens gegenüber den bisher üblichen liegen in der sauberen Gewinnung des Glaskörpers, der einfacheren aber trotzdem genaueren Neutralisation des Glaskörperhydrolysates, sowie in einer befriedigenden Konstanz des zu photometrierenden Farbwertes.

Die mit dieser Methode in Rinderglaskörpern gefundenen stark differenten Glucosaminwerte sind wahrscheinlich vom Alter der Tiere abhängig, worüber demnächst ausführlich berichtet werden soll.

Literatur.

Blix, G.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **1**, 29 (1940/41). — Elson, L. A., and W. T. J. Morgan: Biochemic. J. **27**, 1824 (1933). — Hewitt, L. F.: Biochemic.

J. **32**, 1554 (1938). — Jacobs, H. R.: J. Labor. a. Clin. Med. **34**, 116 (1949). — Johnston, J. P. u. Mitarbb.: Analyst **76**, 88 (1951). — Jorbs, E.: Biochemic. J. **29**, 1817 (1935). — Meyer, K.: Adv. Protein Chem. **2**, 249 (1945). — Physiologic. Rev. **27**, 335 (1947). — Meyer, K., and J. W. Palmer: J. of Biol. Chem. **107**, 629 (1934). — Amer. J. Ophthalm. **19**, (III) 859 (1936). — Meyer, K., E. M. Smyth and E. Gallardo: Amer. J. Ophthalm. **21** (III), 1083 (1938). — Nilsson, I.: Biochem. Z. **285**, 386 (1936). — Palmer, J. W., E. M. Smyth and K. Meyer: J. of Biol. Chem. **119**, 491 (1937). — Pirie, A.: Brit. J. Ophthalm. **33**, 271 (1949). — Rimington, C.: Biochemic. J. **34**, 931 (1940). — Schloss, B.: Analyt. Chem. **23**, 1321 (1951). — Südhof, H., u. C. Petrovic: Hoppe-Seylers Z. **298**, 70 (1954). — Suzuki, M.: J. of Biochem. **30**, 185, 193 (1939).

Privatdozent Dr. Heinrich Südhof, Göttingen, Med. Univ.-Klinik,

Dr. Günther Schweer, Göttingen, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 156, S. 433—442 (1955).

Aus der Universitäts-Augenklinik in Göttingen (Direktor: Prof. W. Hallermann).

Die Augendrucklage, insbesondere das Glaukom bei Ablatio retinae mit Orariß.

Von

B. Huerkamp und H. Behme.

Mit 4 Textabbildungen.

A. Literaturübersicht.

Der Binnendruck ist an einem Auge mit Ablatio retinae (Abl.) meistens anders als am zweiten, nicht befallenen Auge. Dieses Verhalten fand schon früh Aufmerksamkeit. Schnabel (1876) war der Ansicht, bei allen *frischen* Netzhautablösungen bestehe Spannungs*minderung*, die durch plötzlichen Glaskörperverlust bedingt sei. Sie sei die Vorbedingung für das Auftreten der Krankheit. Regelrechter Druck schließe allerdings frische Ablösung nicht völlig aus, weil dem Glaskörperverlust ebenso reichliche Transsudation hinter die Netzhaut folgen könne. Dann entstehe die Drucksenkung erst, wenn die Abnahme der Glaskörperflüssigkeit die Bildung subretinaler Transsudation überwiege. Nach einigen Monaten sei der Druck an beiden Augen wieder gleich.

Nach Th. Leber (a) ändert sich bei plötzlicher Entstehung der Abl. der Druck nicht, weil aus dem Glaskörper Flüssigkeit durch die Perforation unter die Netzhaut dringe. Es finde nur eine Flüssigkeitsverschiebung statt.

Nordenson (S. 174) hat als erster statistische Angaben über den Druck seiner Abl.-Fälle gemacht. Er fand von 126 Augen mit Netzhautablösung 62 mit regelrechtem Druck (49%), 58 mit erniedrigtem Druck (46%) und 6 mit erhöhtem Druck (5%).

Bei Lauber zeigten von 56 Abl.-Augen 48 erniedrigten Druck (86%), 3 regelrechten (5%) und 5 erhöhten Druck (9%). Er wendet ein, Netzhautablösung werden in den allerersten Stunden selten beobachtet. Wahrscheinlich gehe dem Druckabfall zunächst geringe Druckerhöhung voraus. Nach Wiederanlegung der Netzhaut werde auch der Druck wieder regelrecht. Das sei zugleich ein Beweis der Heilung. Entsprechend könne man von der Druckhöhe Schlüsse auf die Höhe der Ablatio ziehen.

Deutschmann (a), (b) fand bei 345 Abl. nur 45mal herabgesetzten Druck (13%) und meint, auch bei frischer Abl. sei der Druck meistens nicht herabgesetzt. Anscheinend hat er aber nicht mit dem Tonometer gemessen. Kümmel (b) wenigstens gibt an, bis 1921 seien keine Ergebnisse über tonometrische Untersuchungen des Druckes bei Abl. bekannt-

geworden. Er selbst (zit. bei Löwenstein) fand bei 46 Abl. 85% Druckverminderung, 11% gleichen und 4% erhöhten Druck. Von 16 weniger als 14 Tage alten Krankheitsfällen zeigten *alle* niedrigen Druck. Der durchschnittliche Druckunterschied zwischen dem Abl.-Auge und dem anderen betrage 8,3 mm Hg (Schiötz). Bei gleichem Druck handele es sich durchweg um ältere Fälle. Meistens sei allerdings bei diesen die Drucksenkung noch größer als bei frischen. Kümmel (a) sieht die Drucksenkung bei der Abl. als das primäre an und führt als Beweis einen 17jährigen Myopen an, bei dem bereits *vor* der Abl. Drucksenkung bestand, allerdings bei leichter Injektion und Stippung des Hornhautepithels, so daß man an das Bild der akuten Hypotonie erinnert wird, deren Beziehungen zur Pathogenese der Abl. nicht völlig klar sind.

Horstmann (zit. bei Gonin, S. 55) gibt für 106 Fälle von Abl. in 57% regelrechten, in 43% erniedrigten Druck an. Druck*erhöhung* ist nicht vermerkt. Aber auch er hat kein Tonometer verwendet.

Kleiner (zit. bei Gonin, S. 55) sah in frischen Fällen (weniger als 7 Tage) 27% Hypotonie, wenn die Abl. 3 Wochen bis 2 Monate bestand 54% Hypotonie, wenn sie älter als 1 Jahr war, 66% Hypotonie und fand als Druckdifferenz zwischen dem Abl.-Auge und dem anderen nicht ganz 4 mm Hg.

Gonin (S. 55) hatte unter 100 Netzhautablösungen, die weniger als 3 Wochen alt waren, 7 mit niedrigem Druck und unter 100 Fällen, die 1—3 Monate alt waren, 11 mit niedrigem Druck. Er meint, Abl. und Drucksenkung hingen nicht voneinander ab, sondern hätten als gemeinsame Ursache die Retraktion des Glaskörpers. Wenn diese im vorderen Bulbusabschnitt bestehe, dann entstehe neben der Abl. eine Ciliarkörperabhebung mit Hypotonie (entweder durch vermehrte Resorption der intraocularen Flüssigkeit durch die Aderhaut oder durch verminderte Sekretion des Ciliarkörpers). Wenn Glaskörperretraktion im hinteren Abschnitt bestehe, dann entstehe nur eine Abl. ohne Hypotonie. Auch die Drucksenkung durch operative Cyclodialyse sei so zu erklären und ebenso die Hypotonie bei Abl. chorioideae.

Stein sieht die Hypotonie bei Abl. als eine sekundäre Erscheinung an, die von dem Zustand des Ciliarkörpers in bezug auf seine Fähigkeit, frische intraoculare Flüssigkeit zu produzieren, abhänge.

Bonavolanta fand, daß bei Abl. Druckhöhe und Vorderkammertiefe umgekehrt proportional seien.

B. Eigene Untersuchungen.

Wenn nun bei Abl. die Druckerniedrigung auch weitaus häufiger ist, finden sich doch auch Druck*erhöhungen*, die je nach Untersucher zwischen 4 und 9% der Fälle betragen. Diese Angaben beziehen sich natürlich nur

auf die sog. serösen Ablösungen, bei deren Zustandekommen Tumor, Entzündung oder sonstige Augenkrankheiten keine Rolle spielen.

Im Krankengut der Universitäts-Augenklinik in Göttingen fand sich Druckerhöhung besonders bei den Netzhautablösungen mit Orariß, und diese Beobachtung gab den Anlaß zur vorliegenden Arbeit.

Zur Verfügung standen aus einer laufenden Reihe die Aufzeichnungen über 212 Kranke mit Abl. und Orariß. Bei 28 von ihnen fehlen Angaben über den Druck oder sie waren nicht verwertbar, weil das Auge mit der Abl. das einzige war oder das zweite Auge eine Krankheit oder Mißbildung hatte, die den Druck änderte. Weitere 26 Kranke hatten an *beiden* Augen eine Abl., weswegen ihre Druckwerte für vergleichende Untersuchungen nur beschränkt zu gebrauchen waren (s. unten). Von den bleibenden 158 Kranken mit einseitiger Abl. hatten 41% auf dem Abl.-Auge *niedrigeren* Druck als auf dem gesunden, 37% *gleichen* Druck (± 1 mm Hg Differenz) und 22% *höheren* Druck. Bei 847 Abl.-Augen ohne Orariß aus der gleichen Zeit war der Druck auf dem befallenen Auge in 71% niedriger, in 22% gleich und nur in 7% höher als auf dem gesunden. Somit überwiegt bei der Abl. *ohne* Orariß mit mehr als $^2/_3$ die niedrigere Drucklage, umgekehrt bei der Abl. *mit* Orariß in fast demselben Verhältnis gleiche und höhere Drucklage.

In 18 Fällen von gleichzeitiger *beidseitiger* Abl. war am Auge mit der älteren Abl. 10mal der Druck niedriger, 4mal gleich und 4mal höher als am anderen Auge.

Trat *beidseitige* Abl. zu verschiedenen Zeiten auf, dann war ebenfalls der Druck auf dem Auge mit der frischen Abl. meistens niedriger, gelegentlich gleich, aber niemals höher als auf dem anderen. Von 23 Kranken mit *beidseitiger* Abl. lagen die absoluten Druckwerte 15mal zwischen 10 und 25 mm Hg, 6mal niedriger als 10 mm Hg, 2mal höher als 25 mm Hg.

Die Druckverhältnisse bei der Abl. mit Orariß wurden nach mehreren Richtungen hin weiter untersucht, und die Ergebnisse sind im folgenden, soweit angängig, nach den verschiedenen Drucklagen getrennt dargestellt.

Die Druck*differenz* zwischen dem gesunden und dem Abl.-Auge mit *niedrigerem* Druck betrug im Mittel 4,6 mm Hg (maximal 14 mm Hg), dem Abl.-Auge mit *höherem* Druck im Mittel 11,1 mm Hg (maximal 61 mm Hg).

Die Druck*amplitude* am Abl.-Auge mit *niedrigerem* Druck betrug auch über längere Zeit höchstens 5 mm Hg. Von den Abl.-Augen mit anfangs *gleichem* Druck zeigte später die Hälfte der Kontrollierten (gewertet wurden hierbei natürlich nur die nichtoperierten Augen) Drucksteigerungen.

Am Abl.-Auge mit *höherem* Druck konnte innerhalb von 24 Std die Druckamplitude bis zu 54 mm Hg betragen, ohne daß sich der Druckanstieg im übrigen objektiv oder subjektiv bemerkbar gemacht hätte. Im Verlauf von Wochen und Tagen konnte die Amplitude sogar 63 mm Hg erreichen. Abb. 1 zeigt das typische Bild einer Druckkurve bei Abl. mit Orariß und Glaukom (keine Contusio bulbi!)

Neben der großen Amplitude fällt hier als weiteres Charakteristikum des Glaukoms bei Abl. mit Orariß ein besonderer Druck*typus* auf, der sog. inverse Verlauf, d. h. der höchste 24-Std-Druckwert findet sich am späten Nachmittag. Bei 6 Kranken, die zum Teil über Wochen gemessen wurden, fand er sich regelmäßig. Anders aber, wenn am Abl.-Auge der Druck ebensohoch oder niedriger war als am gesunden. Dann herrschte der sog. reguläre Drucktypus mit Druckmaximum am Morgen vor.

Die mehrfach geäußerte Ansicht, nach Anwendung von *Mydriaticis* bei *erhöhtem* Druck auf dem Abl.-Auge sinke der Druck, läßt sich für die Orarisse nur bedingt bestätigen. In 4 Fällen, in denen längere Zeit gemessen wurde, sank der

Druck auf Atropin nur 1mal vorübergehend, um auch bei weiterer Atropingabe nach einigen Tagen wieder auf seine alte Höhe anzusteigen. In weiteren 3 Fällen änderte sich das Druckkurvenbild nicht.

In einem Falle von Druck*gleichheit* stieg nach Atropin der Druck auf dem Abl.-Auge um 6 mm Hg.

In 2 Fällen mit *niedrigerem* Druck trat beide Male am Abl.-Auge nach Homatropin weitere Drucksenkung ein.

Ein Druck*anfall* nach Mydriaticis wurde allerdings auch nie am Abl.-Auge beobachtet.

Die Einwirkung von *Mioticis* kam nur einmal zur Beobachtung. Bei Abl. und Glaukom nach Contusio bulbi *sank* hier der Druck auf Pilocarpin.

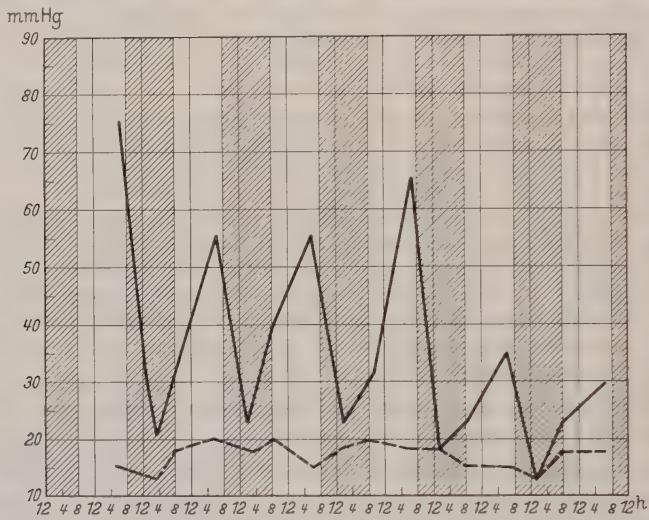

Abb. 1. Typische Kurve (große Amplitude, inverser Verlauf) eines Glaukoms bei Ablatio retinae mit Orariß.

Bezüglich der *postoperativen Druckverhältnisse* besteht im allgemeinen die Meinung, daß nach Wiederanlegung der Netzhaut der (meistens niedrigere) Druck des betroffenen Auges sich an den des gesunden wieder angleiche, und daß darin ein wesentliches Zeichen der endgültigen Heilung zu sehen sei. Für die Abl. mit Orariß trifft auch das meistens nicht zu. Vielmehr ist unabhängig von der anfänglichen Drucklage, ob hoch, gleich oder niedrig, der postoperative Druck bei anliegender Netzhaut in den meisten Fällen auch nach Jahren noch *niedriger* (bis zu 14 mm Hg) als auf dem gesunden Auge. Allerdings ist dabei der Prozentsatz der Augen mit vorher niedrigerem Druck bedeutend größer (70%) als der mit vorher höherem Druck (50%). Die beste Aussicht (40%), auch postoperativ gleichen Druck wieder zu bekommen, haben die Augen, die bereits vorher gleichen Druck hatten.

Postoperativ *höheren* Druck bei anliegender Netzhaut hatten etwa 20% der Augen mit vorher höherem Druck (in der Mehrzahl nach Contusio bulbi) und 5% der Augen mit vorher gleichem, während Augen mit vorher niedrigerem Druck nach der Operation nie höheren Druck zeigten. Die Häufigkeitsverteilung der postoperativen Druckwerte von Augen, deren Netzhaut nicht anlag, war grundsätzlich nicht anders, nur ist hier ceteris paribus der Anteil der niedrigeren und höheren

Druckwerte größer, der Anteil der gleichen Druckwerte geringer, mit anderen Worten, die Augen mit nichtanliegender Netzhaut geraten nach der Operation noch mehr aus dem Druckgleichgewicht als die Augen mit anliegender.

Die Drucklage nach der Operation war unabhängig von der Art des Eingriffes, ob mit dem Thermokauter, mit der Diathermienadel, mit der Kugelelektrode oder mit einer Kombination der verschiedenen Geräte operiert wurde. Die Erklärung für diese meistens dauernde Drucksenkung ist wohl darin zu suchen, daß durch Hitzeeinwirkung, ähnlich wie bei der gegen Glaukom angewandten Thermocoagulation der Ciliarkörpergegend, Regulationseinrichtungen, diesmal auch mit in der Aderhaut, getroffen werden. Der gleichen Meinung sind auch Wilson, McKee und Campbell.

Tatsächlich kommt also, und damit kehren wir zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen zurück, bei der nichtoperierten Abl. mit Orariß, wie vermutet, Druckerhöhung relativ 3mal so häufig vor wie bei der Gesamtheit der übrigen Netzhautablösungen.

Die erste sichere Beobachtung über Abl. mit Orariß und Glaukom teilte Hillemanns mit. Die Fälle von Raehlmann und Nordenson (S. 215) gehören mit ziemlicher Sicherheit auch hierher, ebenso die Fälle von chronischem Glaukom, die E. Fuchs *nur* bei jungen Leuten mit Abl. ohne vorausgegangene Entzündung sah.

In neuerer Zeit haben Sobhy Bey, van Manen (S. 54) und Schepens (a) von einschlägigen Krankheitsbildern berichtet.

Diese Druckerhöhung bei Abl. mit Orariß hängt 1. *nicht* vom *Geschlecht* ab. Im selben, für die Abl. bekannten Verhältnisse der Erkrankungshäufigkeit von 1:2 (Frauen zu Männern), das auch für die Abl. mit Orariß zutrifft, sind die verschiedenen Drucklagen in gleicher Weise über die beiden Geschlechter verteilt. Dadurch ist die Drucklage eindeutig als sekundäres, meistens durch Veränderungen im Augapfel, wahrscheinlich durch die Abl. selbst bestimmtes Symptom erwiesen.

„Primäre" Druckänderungen wie beim primären Glaukom, befallen beide Geschlechter im gleichen Verhältnis.

Eine Ausnahme kann das Glaukom bei Abl. mit Orariß nach Contusio bulbi bilden, wobei in 3 Fällen eigener Beobachtung die Druckerhöhung der Abl. mehrere Monate vorausging. In 1 Falle von Abl. mit Orariß bei Aphakie nach Operation wegen angeborenen Stares bestand ebenfalls vorher schon ein Glaukom;

2. hat sie aber Beziehungen zum *Lebensalter*. Es sind fast nur junge Leute, die davon betroffen werden. 90% aller Kranken mit Drucksteigerung bei Ablatio und Orariß sind weniger als 40 Jahre alt. Doch darf man sich durch diese große Prozentzahl Jugendlicher nicht irreführen lassen. Die Beziehungen zwischen Druck und Lebensalter sind hier nicht unmittelbar, sondern entstehen dadurch, daß bei der Abl. mit Orariß das Häufigkeitsmaximum des Krankheitsbeginns am Ende des 2. Lebensjahrzehntes liegt, bei der Gesamtheit der übrigen Netzhaut-

ablösungen aber bei 60 Jahren (Abb. 2 und 3). Und wenn wir bei unseren beiden Gruppen von seröser Abl., der *mit* und der *ohne* Orariß, Verhältniszahlen ermitteln (Tab. 1), dann stellen wir fest, daß bei jeder von beiden Druckerhöhung *vor* dem 40. Lebensjahr doppelt so häufig ist wie in späteren Jahren. Erhöhter Druck bei Abl. ist also ganz

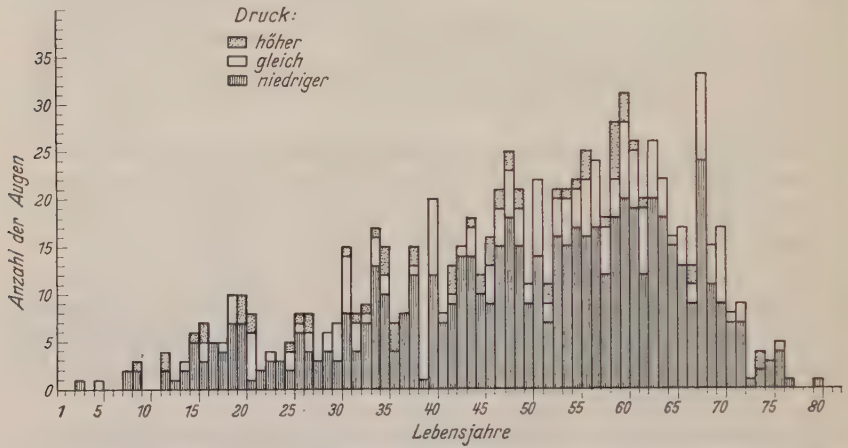

Abb. 2. Die Drucklage von 847 Augen mit Ablatio retinae (Orarisse ausgenommen) im Vergleich zum anderen, nicht von Ablatio befallenen Auge, geordnet nach dem Lebensalter der Kranken bei Beginn des Leidens.

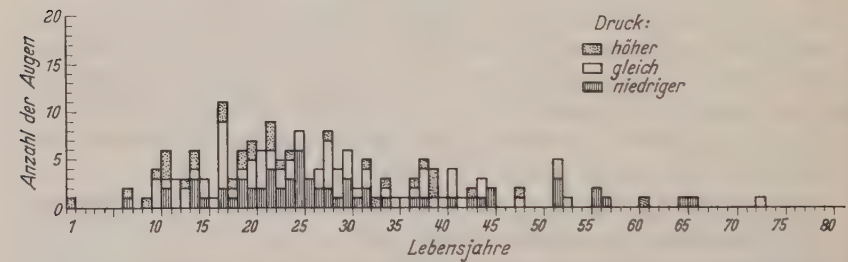

Abb. 3. Die Drucklage von 169 Augen mit Ablatio retinae und Orariß im Vergleich zum anderen, nicht von Ablatio befallenen Auge, geordnet nach dem Lebensalter der Kranken bei Beginn des Leidens.

allgemein als ein Zeichen jugendlicher Reaktion des Augapfels auf eine nach Ort und Art noch nicht genau bekannte Schädigung anzusehen. 3. hängt die Druckerhöhung von der *Dauer der Ablatio* ab. Wie Tabelle 2 (vgl. auch die absoluten Zahlen der Abb. 4) zeigt, steigt die Zahl der Krankheitsfälle mit erhöhtem Druck mit der Dauer der Abl.

Weiter wurde untersucht, inwieweit bei der Ablatio mit Orariß „Begleitsymptome", wie sie Huerkamp, Leidig und Klomp teils als Ursachen, teils als Folgen der Abl. gekennzeichnet haben, Beziehungen zu verschiedenen Drucklagen haben. Dabei zeigten sich auffällige Unterschiede.

Tabelle 1. *Erhöhter Augendruck* (Prozentzahlen der betroffenen Augen).

	Lebensalter bei Krankheitsbeginn		Verhältnis unter 40 Jahre zu über 40 Jahre
	unter 40 Jahre	über 40 Jahre	
Bei Abl. *ohne* Orariß .	12%	6%	*2:1*
Bei Abl. mit Orariß .	21%	11%	*2:1*

Tabelle 2. *Erhöhter Augendruck* (Prozentzahlen von 176 Abl.-Augen).

Dauer der Ablatio (*vor* der Operation)	Prozent
1—7 Tage . . .	10
2—4 Wochen . .	16
2—12 Monate . .	18
2—26 Jahre. . .	20

Nur *erhöhten* Druck zeigte die Abl. bei der Luxatio lentis.

Ganz überwiegend erhöhten Druck mit abfallender Tendenz zur niedrigen Drucklage hin zeigte die Abl.[1]: 1. bei Contusio bulbi (10:7:6),

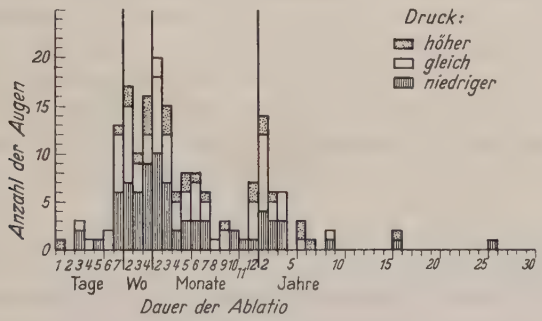

Abb. 4. Die Drucklage von 176 Augen mit Ablatio retinae und Orariß *vor* der Operation im Vergleich mit dem anderen, nicht von Ablatio befallenen Auge, geordnet nach der Dauer von Ablatio.

2. mit braunen Descemetbeschlägen, die meistens bei Contusio bulbi beobachtet wurden (10:3:0), 3. bei multiplen Orarissen (10:4:2), 4. wenn am anderen Auge Glaskörpertrübungen bestanden (10:6:0), 5. wenn am anderen Auge degenerative Maculaveränderungen bestanden (10:3:0). Auch überwiegend erhöhten Druck, aber nicht mit gleichmäßig abfallender Tendenz, zeigte die Abl. 1. mit Kammerwassertrübung (10:5:7), 2. mit Glaskörpertrübung (10:6:7), 3. bei Myopie (10:2:5). Erhöhter Druck war am häufigsten bei Lage des Orarisses nasal-oben, am seltensten bei Rißlage temporal-unten.

Überwiegend *erniedrigten* Druck mit gleichmäßig steigender Tendenz hatte die Abl. mit Netzhautblutungen (10:15:19), während das Verhältnis bei Abl. mit peripheren Retinacysten 10:18:16 und bei Abl. mit cystoider Maculadegeneration 10:26:19 war.

[1] Die Verhältniszahlen sind relativ zur Häufigkeit der einzelnen Drucklagen und im nachfolgenden in der Reihenfolge *erhöhter* Druck : *gleichem* Druck : *erniedrigtem* Druck aufgezeichnet.

Gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Drucklagen zeigte die Abl. 1. nach perforierender Verletzung, 2. bei Aphakie, 3. bei Katarakt, 4. mit Demarkationslinien in der Netzhaut.

Bei erhöhtem Augendruck und Abl. wurde nur selten (1:12) Excavation der Papille und entsprechend ein Gesichtsfeldausfall beobachtet, der als Druckschädigung anzusehen war.

C. Besprechung.

Nach allen unseren Untersuchungsergebnissen ist es so gut wie sicher, daß bei Abl. mit Orariß und Drucksteigerung das Glaukom nicht zuerst auftritt. Nur bei Contusio bulbi, die in 15% der Fälle die Ursache dieses Zustandes ist, hat die Drucksteigerung manche Züge eines primären Glaukoms. Bei weiterer Betrachtung ursächlicher Zusammenhänge fällt die Häufung von Trübung des Kammerwassers und des Glaskörpers bei Abl. mit Drucksteigerung auf. Diese Trübung hängt zweifellos mit Vermehrung des *Eiweißgehaltes* zusammen, und gleichgültig, ob das Eiweiß durch Entzündung entsteht (Kümmel, Bergmeister) oder das Transsudat ursprünglich subretinaler Flüssigkeit darstellt (Fuchs), es kann jedenfalls das Trabec. corneosclerale und auch die hinteren Abflußwege verstopfen.

In diesem Zusammenhang sind Befunde von Kümmel [zit. bei Leber (b), S. 1428] wichtig, der bei Abl. mit Drucksteigerung histologisch 2—5fache Verdickung des Pigmentepithels der Retina fand, wodurch nach Ansicht Lebers die Resorption auch normaler intraocularer Flüssigkeit durch die Chorioidea sehr beeinträchtigt wird. Nur so lassen sich unsere Beobachtungen erklären, daß gerade bei multiplen oder zirkulären Orarissen der Druck vorwiegend hoch ist, wie auch Gonin in 1 Falle, in dem die obere Netzhauthälfte über die untere geklappt war, also die Hälfte der Aderhaut nur noch durch das Pigmentepithel vom Glaskörper getrennt war, nicht die erwartete Hypotonie des Bulbus feststellte.

Regulationsstörungen in der Bildung der intraocularen Flüssigkeit durch neurovasculäre Einflüsse auf den Ciliarkörper als gemeinsame Ursache für Abl. und Glaukom nahm bereits Schnabel an, und auch Nordenson (S. 129) sah in Veränderungen der Gefäßhaut die Vorstufe für beide Symptome. Man wird hier an die „essentielle" Irisatrophie vom Typ I (Huerkamp) erinnert, bei der ebenfalls bei jungen Leuten ohne ersichtlichen Grund Desinsertion einer Augenhaut mit nachfolgendem Glaukom auftritt und für die unter anderem ebenfalls neurovegetativ bedingte Gefäßschädigungen als Ursache angesehen werden.

Schepens (a, b), der mit einer Modifikation der Methode von Trantas die Ora bis in die Pars ciliaris retinae untersucht hat, kommt zu dem Schluß, Abl. und Sekundärglaukom seien Folge einer Uveitis in der Oragegend.

Daß auch extraoculäre Einflüsse auf den Druck vorhanden sind, zeigt der periodische (inverse) Tagesverlauf, die hohe Amplitude (Abb. 1) und die Beobachtung von RAEDER, daß Schlaf zu jeder Tageszeit den Druck senke.

Inversen Druckverlauf bei der Abl. haben übrigens nur die Fälle mit Druck*steigerung*, nicht die mit Druck*senkung*.

Für manche Begleitsymptome bei gehäuftem Vorkommen von Abl. mit Drucksteigerung fanden wir keine Erklärung, so nicht für die Fälle mit Glaskörpertrübungen am anderen Auge, mit Maculadegeneration am anderen Auge und bei Myopie (s. oben). Gemeinsam haben diese 3 Veränderungen, daß sie ein beidseitiges Augenleiden darstellen.

Häufige Senkung des Druckes fand sich eindeutig nur bei Netzhautblutungen. Wir möchten diese als Folgen, nicht als Ursache des niedrigen Druckes ansehen.

Zusammenfassung.

Bei 212 Krankheitsfällen von Ablatio retinae (Abl.) mit Orariß war der Augenbinnendruck in 41% niedriger, in 37% gleich und in 22% höher als am anderen Auge. Vergleichsweise wurden bei 847 Fällen von Abl. *ohne* Orariß in 71% niedrigere, in 22% gleiche und in 7% höhere Druckwerte gefunden. Bemerkenswert ist der auffällig höhere Prozentsatz von Drucksteigerung beim Orariß. Diese Drucksteigerung wird als Sekundärglaukom nachgewiesen und ist besonders dadurch gekennzeichnet, daß der Tagesablauf invers ist, Mydriatica keine Steigerung bewirken und nach gelungener Operation der Druck niedrig ist.

Betroffen werden von diesem Glaukom, wie vom Orariß überhaupt, meist junge Leute bis zu 40 Jahren.

Eine Sonderstellung nimmt die Abl. mit Orariß und Glaukom nach Contusio bulbi (15%) ein. Hier kann die Drucksteigerung schon vor der Abl. bestehen und gleicht in manchem dem Primärglaukom. Abgesehen davon ist nach den Begleitsymptomen als Ursache der Drucksteigerung zum Teil Verschluß der abführenden Wege für die intraoculare Flüssigkeit durch Eiweißvermehrung im Kammerwasser und im Glaskörper anzusehen. Aus der größeren Neigung von Augäpfeln gerade mit zirkulären und multiplen Orarissen zur Druckerhöhung ist zu schließen, wie nach Angaben der Literatur auch histologisch erwiesen ist, daß zusätzlich Wucherungen des Pigmentepithels im abgelösten Bezirk die hinteren Abflußwege verlegen.

Der größte Anteil an dem Zustandekommen des Glaukoms ist aber einer Irritation des Ciliarkörpers zuzuschreiben, die durch ophthalmoskopisch nachweisbare, oranahe Veränderungen entzündlicher oder neurovasculär-degenerativer Genese ausgelöst und unterhalten wird.

Literatur.

Bergmeister, R.: Traumatische Netzhautablösung und Glaukom. Sitzg der Ophthalm. Ges. Wien, am 7. Juli 1919. Ref. Z. Augenheilk. **42**, 253 (1919). — Bonavolantà, G.: Sui rapporti fra profondità della camera anteriore e tensione endoculare. Ann. Ottalm. **75**, 345 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 429 (1950). — Deutschmann, R.: (a) Zur Kenntnis der Netzhautablösung und ihrer Behandlung. Arch. f. Ophthalm. **74**, 206 (1910). — (b) Altes und Neues über die Netzhautablösung. Arch. f. Ophthalm. **117**, 146 (1926). — Fuchs, E.: Netzhautablösung und Drucksteigerung. Arch. f. Ophthalm. **101**, 265 (1920). — Gonin, J.: Le Décollement de la Rétine. Lausanne: Payot & Cie. 1934. — Hillemanns: Die Beziehungen zwischen Glaukom und Netzhautabhebung. Klin. Mbl. Augenheilk. **41** (II), 315 (1903). — Huerkamp, B.: Zwei Typen des progressiven durchgreifenden Irisschwundes. Klin. Mbl. Augenheilk. **121**, 654 (1952). — Huerkamp, B., J. Leidig u. G. Klomp: Bedeutung der Begleitsymptome bei ein- und beidseitiger Ablatio retinae. Arch. f. Ophthalm. **155**, 556 (1954). — Kümmel, R.: (a) Zur Frage der Netzhautablösung. Arch. f. Ophthalm. **84**, 317 (1913). — (b) Zur Entstehung der Netzhautablösung. Klin. Mbl. Augenheilk. **67**, 180 (1921). — Lauber, H.: Über Netzhautablösung. Z. Augenheilk. **20**, 118 (1908). — Leber, Th.: (a) Über die Entstehung der Netzhautablösung. Verh. dtsch. ophthalm. Ges. **1882**. Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **20** (Beil.h.), 18 (1883). — (b) Die Krankheiten der Netzhaut, II. Teil. In Handbuch der gesamten Augenheilkunde von A. Graefe u. Th. Saemisch, 2. Aufl. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1916. — Löwenstein, A.: Zur Entstehung und Behandlung der Netzhautablösung. Arch. f. Ophthalm. **117**, 130 (1926). — Manen, J. G. van: Die diathermische Behandlung der Netzhautablösung in der Universitäts-Augenklinik Utrecht und ihre Ergebnisse im Jahre 1935. Utrecht: Broekhoff N.V. — Nordenson, E.: Die Netzhautablösung. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1887. — Raeder, J. G.: Einige Fälle von Invertierung der intraocularen Druckschwankung bei Netzhautablösung mit Sekundärglaukom. Klin. Mbl. Augenheilk. **74**, 424 (1925). — Raehlmann, E.: Über die Netzhautablösung und die Ursache ihrer Entstehung. Arch. f. Ophthalm. **22** (Abt. 4), 233 (1876). — Schepens, C. L.: (a) L'inflammation de la région de l'ora serrata et ses séquelles. Bull. Soc. franç. Ophthalm. **63**, 113 (1950). Ref. Zbl. Ophthalm. **56**, 307 (1951/52). — (b) Examination of the ora serrata region. Its clinical significance. Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **70**, 34 (1951). Ref. Zbl. Ophthalm. **57**, 273 (1952). Schnabel, J.: Über Glaukom und Iridektomie. Arch. Augenheilk. **5**, 50 (1876). — Sobhy Bey, M.: Mes expériences sur les désinsertions rétiniennes. Acta ophthalm. orient. (Jerus.) **1**, 1 (1938). Ref. Zbl. Ophthalm. **42**, 440 (1939). — Stein, R.: Unsere Erfahrungen mit der Goninschen Operation der Netzhautablösung. Arch. Augenheilk. **105**, 290 (1932). — Wilson, J. M., Th. P. McKee u. E. M. Campbell: Retinal detachement. With special reference to preoperative subretinal drainage. Amer. J. Ophthalm. **34**, 739 (1951). Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **125**, 254 (1954).

Priv.-Doz. Dr. B. Huerkamp, Göttingen, Universitäts-Augenklinik.

LABOTROPIN

das vollsynthetische Mydriaticum, hat beachtliche Vorzüge für Diagnose und Therapie

Arzneimittel	Stärke der Lösung in %	Tropfen	Beginn der Wirkung nach Minuten	Maximale Wirkung nach Minuten	Dauer des Maximums	Rückbildung zur Norm nach
Mydriasis						
Atropin	1	1	15	35	48 Std	8—9 Tagen
Scopolamin	1/8	1	8	45	24 Std	3—5 Tagen
Homatropin	1	2	9	50	3—4 Std	26—30 Std
Labotropin	1	2	4	20	4—5 Std	20 Std
Akkommodationslähmung						
Atropin	1	1	20	165	2—3 Tage	5—7 Tagen
Scopolamin	1/8	1	15	45	1—2 Tage	3 Tagen
Homatropin	1	2	10	105	3—4 Std	24 Std
Labotropin	1	2×2	10	45	1 1/2 Std	5—6 Std

s. Brand, Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde **120**, 596 (1952)
Brand-Takáts, Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde **122**, 576 (1953)

Packungen und Preise:
Labotropin-Augentropfen 1%ig, Pipettenglas mit 5 ccm DM 1.50
(größere Packungen auf Wunsch)
Labotropin-Augensalbe 1—3%ig, 5 g . . . . . DM —.85
Klinikpackungen auf Anfrage

Muster und Literatur durch

LABOPHARMA DR. JOHANNES RIESENBERG & CO. G.m.b.H.
Berlin W 35, Bendlerstraße 11-14

Pathologisch-histologisches Praktikum

Von Professor
Dr. **H. Hamperl**
Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Bonn.

Vierte Auflage.

Mit 185 Abbildungen, davon 9 farbige auf 2 Tafeln.

VIII, 260 Seiten Gr.-8°. 1955.

DM 12.60

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

DR.WINZER

In unseren Spezialpräparaten

AUGENTROPFEN

Atropinol / Biseptol / Boro-Atropin
Boro-Pilocarpin / D.F.P.-Öl / Dulcargan
Mydrial / Ophtopen-Öl / Ophtopur
Pilocarpol

AUGENSALBEN

Bisrenin / Boro-Hexamin / Dulcargan
Mydrial cum Atropin / Ophtopur
Ophtosept / Peniazol / Penicillin
Penimycin

halten wir Mittel zur Verfügung, die in dem chemischen Aufbau der Wirkstoffe und den physikalischen Konstanten der Zubereitungen wie osmotischer Druck und Wasserstoffionenkonzentration bei den Collyrien und dem Aufteilungsgrad bei den Salben den speziellen Anforderungen der Augenheilkunde entsprechen. Die Präparate werden steril geliefert und bleiben auch im Anbruch steril.

Zuverlässig Bewährt Wirtschaftlich

DR. WINZER / KONSTANZ
CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

Literatur und Muster auf Anforderung

Diesem Heft liegen drei Prospekte des Springer-Verlages, Berlin · Göttingen · Heidelberg, bei.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany